

YAGIELA · DOWD · JOHNSON · MARIOTTI · NEIDLE

FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA PARA DENTISTAS



MOSBY
ELSEVIER

TRADUÇÃO DA 6ª EDIÇÃO

YAGIELA

FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA PARA DENTISTAS

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

YAGIELA

FARMACOLOGIA E TERAPÊUTICA PARA DENTISTAS

6ª edição

JOHN A. YAGIELA, DDS, PhD
Professor and Chair, Division of Diagnostic and Surgical Sciences
School of Dentistry
Professor of Anesthesiology, School of Medicine
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

FRANK J. DOWD, DDS, PhD
Professor, Department of Pharmacology
Professor, Department of Oral Biology
School of Dentistry
Creighton University School of Medicine
Omaha, Nebraska

BARTON S. JOHNSON, DDS, MS
Director, General Practice Residency Program
Swedish Medical Center
Private Practice
Seattle Special Care Dentistry
Seattle, Washington

ANGELO J. MARIOTTI, DDS, PhD
Professor and Chair, Department of Periodontology
College of Dentistry
Ohio State University
Columbus, Ohio

ENID A. NEIDLE, PhD
Professor Emeritus, Pharmacology, New York University
New York, New York
Former Assistant Executive Director, Scientific Affairs
American Dental Association
Chicago, Illinois

MOSBY
ELSEVIER

© 2011 Elsevier Editora Ltda.
Tradução autorizada do idioma inglês da edição publicada por Mosby – um selo editorial Elsevier Inc.
Todos os direitos reservados e protegidos pela Lei 9.610 de 19/02/1998.
Nenhuma parte deste livro, sem autorização prévia por escrito da editora, poderá ser reproduzida ou transmitida sejam quais forem os meios empregados: eletrônicos, mecânicos, fotográficos, gravação ou quaisquer outros.
ISBN: 978-85-352-3968-3

Copyright © 2011, 2004, 1998, 1989, 1985, 1980 by Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc. All rights reserved.
This edition of Pharmacology and Therapeutics for Dentistry, 6th edition by John A. Yagiela, Frank J. Dowd, Barton S. Johnson, Angelo J. Mariotti, Enid A. Neidle is published by arrangement with Mosby, Inc.
ISBN: 978-0-323-05593-2

Capa
Folio Design

Editoração Eletrônica
Rosane Guedes

Elsevier Editora Ltda.
Conhecimento sem Fronteiras

Rua Sete de Setembro, nº 111 – 16º andar
20050-006 – Centro – Rio de Janeiro – RJ

Rua Quintana, nº 753 – 8º andar
04569-011 – Brooklin – São Paulo – SP

Serviço de Atendimento ao Cliente
0800 026 53 40
sac@elsevier.com.br

Preencha a ficha de cadastro no final deste livro e receba gratuitamente informações sobre os lançamentos e promoções da Elsevier.
Consulte também nosso catálogo completo, os últimos lançamentos e os serviços exclusivos no site www.elsevier.com.br

NOTA

O conhecimento médico está em permanente mudança. Os cuidados normais de segurança devem ser seguidos, mas, como as novas pesquisas e a experiência clínica ampliam nosso conhecimento, alterações no tratamento e terapia à base de fármacos podem ser necessárias ou apropriadas. Os leitores são aconselhados a checar informações mais atuais dos produtos, fornecidas pelos fabricantes de cada fármaco a ser administrado, para verificar a dose recomendada, o método e a duração da administração e as contraindicações. É responsabilidade do médico, com base na experiência e contando com o conhecimento do paciente, determinar as dosagens e o melhor tratamento para cada um individualmente. Nem o editor nem o autor assumem qualquer responsabilidade por eventual dano ou perda a pessoas ou a propriedade originada por esta publicação.

O Editor

CIP-BRASIL. CATALOGAÇÃO-NA-FONTE
SINDICATO NACIONAL DOS EDITORES DE LIVROS, RJ

F247
Farmacologia e terapêutica para dentistas / John A. Yagiela... et al. ; [tradução Denise Costa Rodrigues... et al.]. - Rio de Janeiro : Elsevier, 2011.
960p. : il. ; 28 cm

Tradução de: Pharmacology and therapeutics for dentistry, 6th ed.
Apêndice
Inclui bibliografia e índice
ISBN 978-85-352-3968-3

1. Farmacologia dentária. I. Yagiela, John A.

11-2001. CDD: 617.6061
CDU: 616.314-085

11.04.11 12.04.11 025682

CÓPIA NÃO AUTORIZADA É CRIME
ABDR
ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE DIREITOS REPROGRÁFICOS
RESPEITE O DIREITO AUTORAL

Revisão Científica e Tradução

REVISÃO CIENTÍFICA*

Pedro Fernandes Lara (Caps. 33 a 54, 56 e Apêndice I)
Professor Doutor do Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, Universidade de São Paulo (USP)
Serviço de Radioisótopos, Hospital Beneficência Portuguesa de São Paulo

Ricardo Martins Oliveira-Filho (Caps. 1 a 32, 55, Apêndice 2 e Índice)
Professor Doutor do Departamento de Farmacologia, Instituto de Ciências Biomédicas, USP

Os revisores agradecem profundamente a colaboração dos seguintes colegas, que prestaram inestimável auxílio em questões ligadas a suas áreas de especialidade:

Prof. André Massaru Martins de Oliveira, EMEF Adolpho Otto de Laet, Secretaria Municipal de Educação de São Paulo.

Prof. Dr. Antonio Carlos Oliveira, Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Prof. Dr. Bayardo Baptista Torres, Departamento de Bioquímica do Instituto de Química da Universidade de São Paulo.

Prof. Dr. Edson Aparecido Liberti, Departamento de Anatomia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Dr. Fábio Hideo Martins de Oliveira, Clínica de Oncologia Pélvica, Departamento de Obstetrícia e Ginecologia da Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Prof. Dr. Manuel de Jesus Simões, Departamento de Morfologia da Escola Paulista de Medicina da Universidade Federal de São Paulo.

Drª. Rachel Bastos Martins Cruz, Serviço de Pediatria, Hospital Geral de Guarulhos.

Dr. Rogério Almeida da Silva, Serviço de Odontologia do Hospital do Servidor Público Municipal de São Paulo e Serviço de Cirurgia e Traumatologia Buco-Maxilo-Facial do Hospital Geral de Vila Penteado de São Paulo.

Dr. Tales Eduardo Laurenti, Departamento de Anestesiologia, Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo.

Prof. Dr. Wothan Tavares de Lima, Departamento de Farmacologia do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

*__Nota:__ A terminologia de fármacos neste texto está conforme a Lista DCB (Denominações Comuns Brasileiras) 2006 da ANVISA (publicada na Resolução da Diretoria Colegiada RDC 211/2006) até a sua última atualização disponível, RDC 11/2010.
Os termos anatômicos estão de acordo com a versão atual da Nomina Anatomica Internacional, publicada em português pela Comissão de Terminologia Anatômica, sob os auspícios da Sociedade Brasileira de Anatomia (*Terminologia Anatômica*, Editora Manole, 1ª ed. 2001).

TRADUÇÃO

Adriana Paulino do Nascimento (Caps. 52 e 56)
Mestre em Morfologia pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro (UERJ)
Doutora em Biologia Humana e Experimental pela UERJ

Alexandre Barboza de Lemos (Cap. 54)
Mestre em Periodontia pela Universidade Veiga de Almeida (UVA)
Coordenador dos Cursos de Especialização em Implantodontia da Odontoclínica Central do Exército (OCEx) e da Faculdade São Leopoldo Mandic (Campus Laranjeiras - RJ)

Aline Corrêa Abrahão (Apêndice 2)
Professora substituta de Patologia Oral da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal do Rio de Janeiro (UFRJ)
Doutora em Patologia Bucal pela USP (São Paulo)

Camila Moraes Albuquerque (Cap. 44)
Mestre em Odontologia pela Universidade Federal Fluminense (UFF)
Professora do curso de Especialização em Implantodontia da São Leopoldo Mandic (Campus Laranjeiras - RJ)

Cibella Maymone Pontes (Cap. 46)
Especialista em Pacientes Especiais pela UFRJ
Especialista em Endodontia pela Marinha do Brasil

Cristiane Matsuura (Caps. 6, 12, 26 e 28)
Professora Adjunta da Escola de Educação Física do Exército
Doutora em Atividade Física e Desempenho Humano pela Universidade Gama Filho (UGF)

Danielle Resende Camisasca Barroso (Cap. 50)
Professora Adjunta da Faculdade de Odontologia da UFF (Nova Friburgo – RJ)
Mestre e Doutora em Patologia (Bucodental) pela UFF (Niterói – RJ)

Débora Rodrigues Fonseca (Caps. 41 e 49)
Mestre em Anatomia (Ciências Morfológicas) pela UFRJ
Cirurgiã Bucomaxilofacial do Hospital Geral do Andaraí – Rio de Janeiro

Denise Costa Rodrigues (Caps. 11, 13 e 20)
Pós-Graduada em Tradução pela Universidade de Franca (Unifran)
Bacharel em Tradução pela Universidade de Brasília (UnB)

Eline Barboza da Silva (Caps. 45 e Apêndice 1)
Doutora e Mestre em Ciências (Microbiologia Oral) pela UFRJ e pela Universidade de Rochester (NY, EUA)
Professora dos Cursos de Especialização e Atualização em Implantodontia da Faculdade São Leopoldo Mandic (Unidade Rio de Janeiro, RJ)

Fernando Kok (Caps. 1, 2, 14 e 15)
Professor Livre Docente em Neurologia Infantil pela Faculdade de Medicina da USP

Gabriella da Silva Mendes (Caps. 38 a 40 e 55)
Mestre em Microbiologia pela UFRJ
Doutoranda em Microbiologia pela UFRJ

Jeanine Salles dos Santos (Cap. 43)
Mestre em Biologia Humana e Experimental (BHEx) pela UERJ
Doutoranda em Biologia Humana e Experimental pela UERJ

José de Assis Silva Júnior (cap. 42)
Especialista em Estomatologia pela UFRJ
Mestre e doutorando em Patologia pela UFF

Lua Lúcia Barreira Machado (Cap. 51)
Formação em Língua Inglesa pelo Instituto Brasil Estados Unidos (IBEU)
Bacharel em Letras (Português/Inglês) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro

Ludmilla Silva Melo dos Passos (Cap. 32)
Graduada em Fonoaudiologia pela UFRJ

Marcela Anjos Martins (Cap. 29)
Graduada em Nutrição pela Uni-Rio
Doutoranda em Ciências – Biologia Humana e Experimental – pela UERJ

Maria Inês Corrêa Nascimento (Cap. 3)
Bacharel em Letras (Tradução Bilíngue) pela Pontifícia Universidade Católica do Rio de Janeiro (PUC-Rio)

Mariana Alves de Sá Siqueira (Caps. 19 e 22)
Mestre em Ciências – Pós-Graduação em Ciências Médicas (UERJ)
Doutoranda em Periodontia – Faculdade de Odontologia da UERJ

Monique Bandeira Moss (Caps. 30 e 31)
Doutora em Fisiopatologia Clínica e Experimental da UERJ
Médica Graduada pela UERJ

Natália Rodrigues Pereira (Cap. 33)
Mestre em Ciências – Fisiopatologia Clínica e Experimental pela UERJ
Doutoranda em Ciências – Fisiopatologia Clínica e Experimental pela UERJ

Oswaldo de Castro Costa Neto (Cap. 53)
Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela UFRJ
Professor substituto de Cirurgia Oral da UFRJ

Pedro Setti Perdigão (Caps. 8 e 10)
Formação em Língua Inglesa pelo IBEU
Doutorando em Farmacologia pela UFRJ

Raimundo Rodrigues Santos (Caps. 4, 23 e 24)
Médico Especialista em Neurologia e Neurocirurgia
Mestre em Medicina pela UERJ

Roberta Loyola Del Caro (Caps. 16 a 18)
Especialista em Cirurgia e Traumatologia Bucomaxilofacial pela UFRJ
Cirurgiã Bucomaxilofacial do Hospital Federal do Andaraí - RJ

Rodrigo Melo do Nascimento (Cap. 9)
Graduado em Odontologia pela UFRJ (*Cum Laude*)
Pós-Graduado em Radiologia pela UFRJ

Soraya Imon de Oliveira (Caps. 5, 7, 21, 25, 27, 34 a 37)
Especialista em Imunopatologia e Sorodiagnóstico pela Faculdade de Medicina da UNESP
Doutora em Imunologia pelo Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo (ICB-USP)

Tatiana Ferreira Robaina (Caps. 47, 48 e Índice)
Professora Substituta de Estomatologia da Faculdade de Odontologia da UFRJ
Mestre em Patologia pela UFF

Colaboradores

Peter W. Abel, PhD
Professor, Department of Pharmacology
School of Medicine
Creighton University
Omaha, Nebraska

Jeffrey D. Bennett, DMD
Professor and Chair
Department of Oral Surgery and Hospital Dentistry
School of Dentistry
Indiana University
Indianapolis, Indianapolis

Mark Blumenthal, BA
Founder and Executive Director, American Botanical Council
Austin, Texas

Charles S. Bockman, PhD
Assistant Professor, Department of Pharmacology
School of Medicine
Creighton University
Omaha, Nebraska

Michael T. Brennan, DDS, MHS
Associate Chairman, Department of Oral Medicine
Carolina Medical Center
Charlotte, North Carolina

Richard P. Cohan, DDS, MS, MBA
Associate Professor
Diagnostic and Emergency Services
School of Dentistry
University of the Pacific
San Francisco, California

George A. Cook, PhD
Professor, Department of Pharmacology
University of Tennessee, Memphis
Memphis, Tennessee

Stephen A. Cooper
Senior Vice President, Global, Clinical, and Medical Affairs
Wyeth Consumer Healthcare
Madison, New Jersey

Linsey R. Curtis, PharmD, BCOP
Clinical Pharmacist
University of Washington
Seattle Cancer Care Alliance
Seattle, Washington

Paul J. Desjardins, DMD, PhD
Visiting Professor, Department of Oral Biology
New Jersey Dental School
University of Medicine and Dentistry of New Jersey
Newark, New Jersey
Senior Vice President
Global, Clinical, and Medical Affairs
Wyeth Consumer Healthcare
Madison, New Jersey

Xi-Qin Ding, PhD
Assistant Professor, Department of Cell Biology
The University of Oklahoma Health Sciences Center
Oklahoma City, Oklahoma

Raymond A. Dionne, DDS, PhD
Scientific Director
National Institute of Nursing Research
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Gail T. Galasko, PhD
Department of Biomedical Sciences
College of Medicine
Florida State University
Tallahassee, Florida

Gerald F. Gebhart, PhD
Director, Center for Pain Research
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Joseph A. Giovannitti, Jr., DMD
Associate Professor, Department of Anesthesiology
School of Dental Medicine
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Denis M. Grant, PhD
Professor and Chair, Department of Pharmacology and Toxicology
Faculty of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Karen S. Gregson, PhD
Assistant Professor, Department of Oral Biology
School of Dentistry
Indiana University
Indianapolis, Indiana

Daniel A. Haas, DDS, PhD, FRCD(c)
Associate Dean, Clinical Sciences
Chapman Chair in Clinical Sciences
Professor and Head of Dental Anesthesia
Faculty of Dentistry
Department of Pharmacology
Faculty of Medicine
University of Toronto
Toronto, Ontario, Canada

Marc W. Heft, DMD, PhD
Professor and Director
Department of Oral and Maxillofacial Surgery and Diagnostic Sciences
University of Florida
Gainesville, Florida

David W. Hein, PhD
Chair and Professor, Department of Pharmacology and Toxicology
School of Medicine
University of Louisville
Louisville, Kentucky

Elliot V. Hersh, DMD, MS, PhD
Professor, Department of Oral Surgery and Pharmacology
Director, Division of Pharmacology
School of Dental Medicine
University of Pennsylvania
Philadelphia, Pennsylvania

Harrell E. Hurst, MS, PhD
Professor, Department of Pharmacology and Toxicology
School of Medicine
University of Louisville
Louisville, Kentucky

William B. Jeffries, PhD
Senior Associate Dean for Medical Education
College of Medicine
University of Vermont
Burlington, Vermont

Anahid Jewett, PhD, MPH
Professor, Division of Oral Biology and Medicine
School of Dentistry
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

Mo K. Kang, DDS, PhD, MS
Associate Professor and Chair Section of Endodontics
School of Dentistry
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

Hyungsuk Kim, DDS, PhD
Pain and Neurosensory Mechanisms Branch
National Institute of Dental and Craniofacial Research
National Institutes of Health
Bethesda, Maryland

Bruno Kreiner, DMD, MD, MSc
Instructor, Department of Oral and Maxillofacial Surgery
School of Dental Medicine
Hadassah Medical Organization
The Hebrew University
Jerusalem, Israel

Karl K. Kwok, PharmD
Clinical Professor, Department of Pharmacy Practice
School of Pharmacy
University of Washington
Seattle, Washington
Clinical Pharmacist-Oncology
Department of Pharmacy Service
University of Washington Medical Center
Seattle, Washington

Rajesh V. Lalla, BDS, PhD, CCRP
Assistant Professor of Oral Medicine
Department of Oral Health and Diagnostic Sciences
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut
Attending Member of Hospital Staff
Department of Dentistry
John Dempsey Hospital
Farmington, Connecticut

Vahn A. Lewis, PharmD, MS, PhD
University of Texas Health Science Center at Houston Dental Branch
Houston, Texas

Michael D. Martin, DMD, MPH, PhD
Associate Professor of Oral Medicine
School of Dentistry
University of Washington
Seattle, Washington

Robert L. Merrill, DDS, MS
Director, Graduate Orofacial Pain Clinic
Department of Orofacial Pain
Adjunct Professor
Section of Oral Medicine and Orofacial Pain
Department of Dentistry
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

John A. Molinari, PhD
Professor and Chairman, Department of Biomedical Sciences
School of Dentistry
University of Detroit Mercy
Detroit, Michigan

Paul A. Moore, DMD, MPH, PhD
Professor and Chair, Department of Anesthesiology
School of Dental Medicine
University of Pittsburgh
Adjunct Professor, Department of Epidemiology
Graduate School of Public Health
University of Pittsburgh
Pittsburgh, Pennsylvania

Michael H. Ossipov, PhD
Research Professor, Department of Pharmacology
College of Medicine
University of Arizona
Tucson, Arizona

Thomas J. Pallasch, DDS, MS
Emeritus Professor of Dentistry
University of Southern California
Los Angeles, California

No-Hee Park, DMD, PhD
Dean, School of Dentistry
University of California, Los Angeles
Los Angeles, California

Michael T. Piascik, PhD
Professor, Department of Pharmacology
University of Kentucky
College of Medicine
Lexington, Kentucky

Frank Porreca, PhD
Professor, Department of Pharmacology
University of Arizona School of Medicine
Tucson, Arizona

Morton B. Rosenberg, DMD
Professor of Oral and Maxillofacial Surgery
Head, Division of Anesthesia and Pain Control
School of Dental Medicine
Associate Professor of Anesthesia
School of Medicine
Tufts University
Boston, Massachusetts

Mark M. Schubert, DDS, MSD
Professor, Department of Oral Medicine
University of Washington
Director, Department of Oral Medicine
Seattle Cancer Care Alliance and
Fred Hutchinson Cancer Research Center
Seattle, Washington

David H. Shaw, PhD
Professor and Chairman
Department of Oral Biology
College of Dentistry
University of Nebraska Medical Center
Lincoln, Nebraska

Sarat Thikkurissy, DDS, MS
Assistant Professor, Division of Pediatric Dentistry
College of Dentistry
The Ohio State University
Columbus, Ohio

Clarence L. Trummel, DDS, PhD
Emeritus Professor, Department of Periodontology
School of Dental Medicine
University of Connecticut Health Center
Farmington, Connecticut

Yaping Tu, PhD
Associate Professor, Department of Pharmacology
School of Medicine
Creighton University
Omaha, Nebraska

Eileen L. Watson, PhD
Professor Oral Biology and Pharmacology
University of Washington
Seattle, Washington

Dennis W. Wolff, PhD
Resident Assistant Professor
Department of Pharmacology
School of Medicine
Creighton University
Omaha, Nebraska

Prefácio

COMO SE FAMILIARIZAR COM A FARMACOLOGIA

Embora a Farmacologia possa ser considerada uma ciência básica, seu propósito final como ciência da saúde é aplicar os princípios básicos à prática clínica. Este livro é direcionado a estudantes de Odontologia e a profissionais de Odontologia, e foi projetado para atingir tal propósito. A farmacologia é importante para o cirurgião-dentista não somente pelos fármacos prescritos ou administrados em seus consultórios, mas também pelo fato de o paciente poder estar em tratamento médico com outros fármacos. Todos os fármacos podem afetar o organismo como um todo. Além disso, quando há uso de mais de um fármaco ao mesmo tempo, existe a possibilidade da ocorrência de interações medicamentosas que podem acarretar consequências adversas.

Esta obra tem o objetivo de apontar as aplicações odontológicas específicas para cada classe de fármacos. Nessa informação, estão incluídos os benefícios e os riscos associados a cada categoria.

No estudo da farmacologia, é importante entender os fármacos por meio de suas classes, com base na semelhança de seus mecanismos de ação, e não como medicações isoladas. Com o conhecimento das propriedades de cada classe de fármacos e seus exemplos dentro de cada classe, pode-se direcionar o processo de aprendizagem. As informações sobre os fármacos podem, então, ser organizadas nas seguintes subcategorias. (Estas serão úteis no estudo da maioria dos fármacos.)

1. Nome da classe do fármaco e exemplos
2. Mecanismo de ação
3. Farmacocinética
4. Indicações
5. Efeitos adversos
6. Contraindicações
7. Outras informações, incluindo interações medicamentosas
8. Implicações na Odontologia

Alguns recursos podem ser úteis para o aprendizado dos nomes dos fármacos. Os nomes comuns (genéricos) dos fármacos dentro de uma dada classe geralmente apresentam similaridades. A familiarização com uma lista de sufixos dos nomes genéricos pode ser de valia na identificação individual do fármaco. Tal lista é apresentada a seguir.

SUFIXOS COMO LEMBRETES PARA CLASSES DE FÁRMACOS

SUFIXO	CLASSE FARMACOLÓGICA	EXEMPLO
"azol"	**Fármaco antifúngico tipo azol ou Fármaco antibiótico/ antiparasitário**	**Fluconazol** Metronidazol
"caína"	Anestésico local	Lidocaína
"coxibe"	Inibidor de ciclo-oxigenase-2 (COX-2)	Celecoxibe
"dipina"	Diidropiridina, bloqueador de canais de Ca^{2+}	Nifedipina
"ilol" ou "alol"	Bloqueador do receptor β-adrenérgico que também bloqueia o receptor α_1-adrenérgico	Carvedilol, labetalol
"mabe"	Anticorpo monoclonal	Infliximabe
"olol"	Bloqueador do receptor β-adrenérgico	Propranolol
"ônio" ou "úrio"	Composto do amônio quaternário, que costuma ser empregado como relaxante musculoesquelético periférico competitivo	Pancurônio, atracúrio
"osina"	Bloqueador do receptor α_1-adrenérgico	Prazosina
"pam" ou "lam"	Benzodiazepínico que atua como ansiolítico ou sedativo/ hipnótico	Diazepam, triazolam
"pril" ou "prilate"	Inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA)	Captopril, fosinoprilate
"sartana"	Bloqueador do receptor de angiotensina II	Losartana
"statina"	Fármaco antilipídico inibidor da HMG CoA redutase	Lovastatina
"triptana"	Fármaco antienxaquecoso agonista de receptores $5\text{-}HT_{1B/1D}$ da serotonina	Sumatriptana
"vir"	Fármaco antiviral	Aciclovir

A aplicação das informações a casos clínicos pode aumentar a retenção dos conhecimentos e a apreciação da farmacologia. Por exemplo, suponha que a um paciente odontológico tenha sido prescrita darifenacina por seu médico, para tratamento de premência urinária. Deve-se saber quais fármacos como a darifenacina são capazes de provocar xerostomia (secura de boca), e deve saber-se a razão. Portanto, é razoável supor que a xerostomia seja uma queixa provável que um paciente possa apresentar após fazer uso daquele fármaco. Além disso, também seria conveniente considerar os modos pelos quais o dentista pode auxiliar no alívio dos sintomas da xerostomia sem comprometer o tratamento da premência urinária. Tal processo de raciocínio requer conhecimento de como esses fármacos agem, incluindo os receptores envolvidos, e quais respostas estão vinculadas a esses receptores.

Com o constante desenvolvimento de novos fármacos, de novas classes de fármacos e de novas informações sobre fármacos antigos, o cenário da farmacologia está sempre em expansão. Além disso, o crescimento de nosso conhecimento em áreas como a farmacogenética e a farmacogenômica promete trazer para a prática clínica a personalização da terapêutica medicamentosa.

Em suma, a farmacologia é uma disciplina estimulante e dinâmica. Este livro cobre as principais áreas da farmacologia e fornece uma base intelectual para o uso racional de fármacos.

AGRADECIMENTOS

As exigências competitivas das instituições no cenário moderno das ciências da saúde tornam a elaboração de livros-texto como este, *Farmacologia e Terapêutica para Dentistas*, uma tarefa desafiadora. Neste esforço, fomos grandemente auxiliados por nossos autores colaboradores, no passado e no presente, que empregaram seu tempo e sua experiência para assegurar que as informações fornecidas aqui são precisas e atuais. Nossos agradecimentos especiais ao Dr. Enid Neidle, que foi o editor principal das primeiras três edições deste livro, e ao Dr. Tom Pallasch, que faleceu pouco depois de completar suas revisões para esta edição. Também queremos expressar nossa gratidão aos nossos familiares e colegas por sua paciência em lidar com nossas distrações e preocupações farmacológicas.

Nosso muito obrigado a diversas pessoas que fizeram contribuições especiais a este trabalho. Ao sr. John Dolan, Editor de Aquisições; Sr. Joslyn Dumas, Editor de Desenvolvimento; e sra. Claire Kramer, Gerente de Projetos da Elsevier, que tiveram papéis cruciais na elaboração desta edição. Queremos agradecer a Pat Dowd, Mare Akers, Jolene Winterfeld, Andrew Waters, Elizabeth Reese, Karen Bishop, Kristen Koseluk e Leanne Tapper por seu auxílio na preparação do manuscrito.

John A. Yagiela
Frank J. Dowd
Barton S. Johnson
Angelo J. Mariotti
e Enid A. Neidle

Introdução

A farmacologia pode ser definida como a ciência dos fármacos, sua preparação, seus usos e seus efeitos. O termo deriva de *pharmakon*, palavra grega usada para fármacos ou medicamentos, e *logia*, sufixo latino tradicionalmente utilizado para designar um corpo de conhecimentos e seu estudo. Como uma disciplina organizada, a farmacologia é de origem recente, mas o estudo de substâncias medicinais é tão antigo quanto a própria civilização.

HISTÓRIA

Certa vez, Sir William Osler disse: "O desejo de tomar medicamentos é, talvez, a maior característica que distingue o homem dos animais." Embora essa afirmativa tenha sido influenciada por experimentos envolvendo autoadministração em ratos e outras espécies de laboratório, ela serve para ilustrar a relação histórica entre os fármacos e os seres humanos. O uso de produtos naturais para curar doenças e produzir alterações mentais vem desde a aurora dos tempos. O papiro de Ebers (cerca de 1550 AC), mostra mais de 700 receitas para vários distúrbios. Muitos dos ingredientes incorporados nessas preparações – sangue de lagarto, cabelo de virgem, excretas de moscas – são pitorescos para os padrões atuais, mas também apareciam diversos compostos hoje reconhecidos como farmacologicamente ativos. Uma lista de medicamentos populares e outros remédios que resistiram ao escrutínio científico revela substâncias como ópio (morfina), beladona (atropina), *squill* e dedaleira (digital), casca de cinchona (quinino e quinidina), folhas de coca (cocaína) e *ma huang* (efedrina). O estudo empírico de derivados de plantas e produtos animais deve ter sido extenso para ter sido tão frutífero.

Entretanto, o maior obstáculo para o uso efetivo desses fármacos era o grande número de substâncias geralmente presentes nas formulações boticárias. Por exemplo, o medicamento mais popular do século XV, a triaca, continha mais de 100 componentes. Aureolus Paracelsus (1493-1541) foi o primeiro a reconhecer que a mistura indiscriminada de numerosas substâncias fazia pouco mais do que diluir quaisquer compostos realmente eficazes que pudessem estar presentes inicialmente. A atenção de Paracelsus em agentes isolados foi refinada por Felice Fontana (1720-1805), que deduziu com seus próprios experimentos que cada fármaco bruto contém um "princípio ativo" que, quando administrado, produz um efeito característico no organismo. Um dos maiores avanços científicos do século XIX foi o isolamento e a avaliação objetiva de tais princípios ativos.

Em 1803, um jovem farmacêutico alemão, Frederick Sertürner (1780-1841), extraiu o alcaloide morfina do ópio. Essa conquista singular não só marcou o início da química farmacêutica, como também levou a uma revolução na biologia experimental. A disponibilidade de fármacos recém-purificados e a padronização das preparações biológicas existentes encorajaram pioneiros como François Magendie (1783-1855) e Claude Bernard (1813-1878) a usar agentes farmacológicos como auxiliares no estudo de processos fisiológicos. O uso do curare por Bernard para a elucidação da junção neuromuscular é um exemplo do sucesso obtido com esse método. O desenvolvimento da farmacologia como uma disciplina independente foi retardado provavelmente ao fato de os fármacos terem sido associados a várias ciências biológicas e, obviamente, considerados como ferramentas das diversas especialidades médicas.

Rudolph Buchheim (1820-1879) e Oswald Schmiedeberg (1838-1921) foram os maiores responsáveis pelo estabelecimento da farmacologia como ciência em seu pleno direito. Buchheim organizou o primeiro laboratório exclusivamente voltado para a farmacologia e se tornou o primeiro professor desta disciplina. Schmiedeberg, aluno de Buchheim, fundou o primeiro periódico científico de farmacologia. Mais importante, com sua tutela Schmiedeberg ajudou a disseminar a aceitação da farmacologia ao redor do mundo. Um dos protegidos de Schmiedeberg foi John Abel (1857-1938), geralmente tido como o pai da farmacologia americana.

Sendo em seus primórdios uma ciência experimental obscura, a farmacologia expandiu seus limites a tal ponto que o assunto se tornou uma importante área de estudo para todos os profissionais da saúde e também desperta o interesse do público leigo. Na Odontologia, o impacto da farmacologia foi formalmente reconhecido pela American Dental Association em 1934, com a publicação da primeira edição do *Accepted Dental Remedies*.

ESCOPO DA FARMACOLOGIA

A farmacologia é uma das poucas ciências médicas que ultrapassa a linha divisória entre o básico e a clínica. A competência da farmacologia é tão extensa que diversas subdivisões vieram a ser reconhecidas. A *farmacodinâmica* é o estudo da atividade biológica dos fármacos em sistemas vivos. Aqui se inclui o estudo dos mecanismos de ação dos fármacos e dos exatos processos por eles afetados. A influência da estrutura química na ação do fármaco (a relação estrutura-atividade) é também objeto de estudo deste ramo da farmacologia. A *farmacocinética* lida com a magnitude e a evolução temporal do efeito dos fármacos, e tenta explicar estes aspectos do efeito farmacológico levando em conta a dosagem e a absorção, a distribuição e o destino das substâncias químicas nos sistemas vivos. A *farmacoterapêutica* é a adequada seleção do agente cujo efeito biológico em organismos vivos seja o mais apropriado para o tratamento de um estado patológico em particular. Para isso, é necessário levar em consideração, entre muitos outros fatores, a dose, a duração da terapia e os efeitos adversos do tratamento com o fármaco. A prática da *farmácia* envolve a preparação e a distribuição dos medicamentos. Na realidade, embora atualmente os farmacêuticos raramente sejam convocados para preparar fármacos, esses profissionais podem atuar como uma útil fonte de informações, tanto para o clínico como para o paciente. A *toxicologia* é a divisão da farmacologia que trata dos venenos, das suas ações, da sua detecção, e do tratamento das intercorrências por eles produzidas. A importância da toxicologia na vida moderna é continuamente enfatizada a cada nova descoberta de substâncias químicas nocivas no meio ambiente. Assim como diversas disciplinas da ciência e da medicina passaram por necessária evolução, áreas promissoras surgiram da união de campos nos quais os interesses se sobrepunham. Por exemplo, o estudo das interrelações entre fármacos e hereditariedade, enve-

lhecimento e o sistema imunológico levou ao respectivo desenvolvimento da *farmacogenética*, da *farmacologia geriátrica*, e da *imunofarmacologia*. Uma última subdivisão da farmacologia, a *farmacognosia*, é hoje algo como uma ciência vestigial. Essencial na época em que a maioria dos fármacos derivou de plantas, ela literalmente significa "conhecimento de fármacos" e lida com as características das plantas e como identificar aquelas com atividade farmacológica. Atualmente, a maioria dos fármacos é sintetizada quimicamente, mas a fitoquímica, especialmente a síntese de estruturas químicas complexas pelas plantas, continua sendo uma área de interesse. Por outro lado, a medicina fitoterápica passou a ganhar importância como disciplina a partir de 1994. O uso de produtos nessa área tem estimulado o interesse nos compostos ativos de ervas medicinais, sua eficácia clínica e suas aplicações potenciais.

Após a descrição de como o estudo de fármacos é classificado, convém discutir o que significa a palavra *fármaco*[*]. Para o farmacologista, um fármaco é qualquer agente químico que tem efeito sobre processos relacionados com a vida. Obviamente esta definição é ampla e não se ajusta adequadamente para muitos grupos, que definem o termo de forma mais restritiva para melhor aplicá-lo a suas necessidades particulares. O terapeuta, por exemplo, considera fármacos como os agentes químicos eficazes para o tratamento de doenças. Para o público leigo, "droga" geralmente conota uma substância que causa alterações mentais e psicológicas. Finalmente, agências governamentais preocupam-se com a receita derivada das taxas impostas sobre a venda de certas substâncias ou com os problemas de saúde pública associados ao seu uso. Alguns desses agentes, como o álcool e o tabaco, são legalmente deixados à parte, ou seja, pela lei não são considerados fármacos. Embora os farmacologistas tenham reconhecido há muito tempo esses agentes como fármacos potentes, eles estão isentados das restrições governamentais usuais e não são objeto do escrutínio normal pela U.S. Food and Drug Administration. Existem outras substâncias que também ganharam este *status* especial, não por acidente histórico como as mencionadas anteriormente, mas por considerações de saúde pública. Exemplos incluem o cloro e o flúor adicionados à água de abastecimento público, e o iodo adicionado ao sal de cozinha. Processos judiciais envolvendo o questionamento de essas medidas públicas constituírem uma forma ilegal de "medicação em massa" têm sido resolvidos nos tribunais, ao menos em parte, por meio da classificação desses agentes químicos como não fármacos legais, quando usados de maneira específica em benefício público.

Os fármacos discutidos neste livro compreendem quase exclusivamente apenas as substâncias com aplicação terapêutica conhecida. Ainda assim, o número de agentes para consideração é grande – alguns milhares de fármacos comercializados em múltiplas dosagens e, em algumas circunstâncias, em uma desconcertante variedade de combinações. De modo a reduzir a confusão, colocamos ênfase nos agentes individuais, modelos que representam sua classe farmacológica. Com essa estratégia, pode-se mais rapidamente compreender as propriedades de agentes correlatos; ao mesmo tempo, as possíveis diferenças entre eles podem ser destacadas. Finalmente, é importante reconhecer que existem certas generalizações que se aplicam a todos os fármacos. Os princípios da ação farmacológica são tratados nos quatro primeiros capítulos. Dominar os conceitos apresentados nesses capítulos é condição necessária para o pleno entendimento da farmacologia, para o uso racional dos agentes terapêuticos, e para a avaliação objetiva de novos fármacos.

*Nota da Revisão Científica: "Fármaco" e "droga" são termos aceitos indiferenciadamente para uso acadêmico no Brasil. Pelo fato de a expressão "droga" poder ter conotação pejorativa e também ser largamente empregada no sentido médico-legal, optamos por usar, ao longo do texto, a palavra "fármaco", reservando "droga" para capítulos que tratam mais especificamente de substâncias de abuso e ilegais (p.ex. Cap. 47, Cap 51).

Sumário

PARTE ***I***

Princípios de Farmacologia , 01

1 Farmacodinâmica: Mecanismos de Ação de Fármacos, 02
John A. Yagiela

2 Farmacocinética: Absorção, Distribuição e Destino dos Fármacos, 17
John A. Yagiela

3 Farmacoterapêutica: O Uso Clínico de Fármacos, 48
John A. Yagiela e Frank J. Dowd

4 Farmacogenética e Farmacogenômica, 69
David W. Hein e Denis M. Grant

PARTE ***II***

Farmacologia de Grupos de Fármacos Específicos, 77

5 Introdução aos Fármacos que Atuam no Sistema Nervoso Autônomo, 78
Peter W. Abel e Michael T. Piascik

6 Agonistas Adrenérgicos, 91
Yaping Tu, Michael T. Piascik e Peter W. Abel

7 Antagonistas Adrenérgicos, 106
Michael T. Piascik e Peter W. Abel

8 Fármacos Colinérgicos, 117
Frank J. Dowd

9 Fármacos Antimuscarínicos, 128
Frank J. Dowd

10 Fármacos que Afetam os Receptores Nicotínicos, 135
Xi-Qin Ding

11 Introdução aos Fármacos que Atuam no Sistema Nervoso Central, 147
Vahn A. Lewis

12 Psicofarmacologia: Fármacos Antipsicóticos e Antidepressivos, 159
Vahn A. Lewis

13 Sedativos Hipnóticos, Ansiolíticos e Relaxantes Musculares de Ação Central, 185
Joseph A. Giovannitti, Jr. e Paul A. Moore

14 Anticonvulsivantes, 209
Vahn A. Lewis

15 Fármacos Anti-Parkinsonianos, 227
Vahn A. Lewis

16 Anestésicos Locais, 243
John A. Yagiela

17 Princípios de Anestesia Geral, , 262
John A. Yagiela e Daniel A. Haas

18 Agentes Utilizados em Anestesia Geral e Sedação, 276
Daniel A. Haas e John A. Yagiela

19 Introdução aos Fármacos Antinociceptivos, 294
Hyungsuk Kim e Raymond A. Dionne

20 Analgésicos Opioides e Antagonistas, 302
Michael H. Ossipov, Gerald F. Gebhart e Frank Porreca

21 Analgésicos não Opioides, Anti-inflamatórios não Esteroidais e Fármacos Antirreumáticos e Antigota, 318
Elliot V. Hersh, Paul J. Desjardins, Clarence L. Trummel e Stephen A. Cooper

22 Histamina e Anti-histamínicos, 353
Clarence L. Trummel

23 Fármacos para o Tratamento de Síndromes Dolorosas Orofaciais, 366
Robert L. Merrill

24 Fármacos Antiarrítmicos, 386
Frank J. Dowd

25 Fármacos Utilizados no Tratamento de Insuficiência Cardíaca, 402
Frank J. Dowd

26 Fármacos Antianginosos, 414
Eileen L. Watson e Frank J. Dowd

27 Fármacos Diuréticos, 423
William B. Jeffries e Dennis W. Wolff

28 Fármacos Anti-hipertensivos, 434
Frank J. Dowd e William B. Jeffries

29 Fármacos Hipolipidemiantes, 450
George A. Cook

30 Fármacos Antianêmicos e Estimulantes do Sistema Hematopoético, 460
Barton S. Johnson

31 Fármacos Pró-coagulantes, Anticoagulantes e Trombolíticos, 478
Barton S. Johnson

32 Fármacos que Agem no Sistema Respiratório, 502
Karen S. Gregson, Bruno kreiner e Jeffrey D. Bennett

33 Fármacos que Atuam no Trato Gastrintestinal, 516
David H. Shaw

34 Farmacologia das Glândulas Hipófise, Tireoide e Paratireoide, 529
Gail T. Galasko

35 Corticosteroides Suprarrenais, 540
Clarence L. Trummel

36 Insulina, Hipoglicêmicos Orais e Glucagon, 549
Gail T. Galasko

37 Hormônios Esteroides da Reprodução e do Desenvolvimento Sexual, 558
Angelo J. Mariotti

38 Princípios da Terapia Antibiótica, 571
Thomas J. Pallasch

39 Fármacos Antibacterianos e Antibióticos, 592
Thomas J. Pallasch

40 Agentes Antifúngicos e Antivirais, 631
No-Hee Park e Mo K. Kang

41 Imunoterapia, 651
John A. Yagiela e Anahid Jewett

42 Fármacos Antineoplásicos, 674
Karl K. Kwok, Linsey R. Curtis e Mark M. Schubert

43 Álcoois Alifáticos, 703
Frank J. Dowd

44 Agentes Anticáries, 712
Sarat Thikkurissy

45 Agentes Antiplaca e Antigengivite, 724
Angelo J. Mariotti

46 Antissépticos e Desinfetantes, 736
John A. Molinari

PARTE ***III***

Assuntos Especiais em Farmacologia e Terapêutica

47 Uso de Analgésicos para Controle Eficaz da Dor, 744
Paul J. Desjardins e Elliot V. Hersh

48 Controle do Medo e da Ansiedade, 751
Daniel A. Haas

49 Profilaxia Antibiótica, 762
Thomas J. Pallasch

50 Complicações Orais da Terapia contra o Câncer, 772
Rajesh V. Lalla, Michael T. Brennan e Mark M. Schubbert

51 Fármacos que Levam ao Abuso, 789
Charles S. Bockman e Peter W. Abel

52 Toxicologia, 803
Harrell E. Hurst e Michael D. Martin

53 Farmacologia Geriátrica, 822
Marc W. Heft e Angelo J. Mariotti

54 Fármacos para Emergências Médicas, 830
Morton B. Rosenberg

55 Prescrição Médica e Regulamentação dos Fármacos, 839
Vahn A. Lewis

56 Utilização de Ervas e Suplementos Dietéticos Fitoterápicos em Odontologia, 855
Richard P. Cohan e Mark Blumenthal

APÊNDICES

1 Interações Medicamentosas na Clínica Odontológica, 865

2 Glossário de Abreviações, 873

PARTE *I*

Princípios de Farmacologia

CAPÍTULO 1

Farmacodinâmica: Mecanismos de Ação de Fármacos

JOHN A. YAGIELA

INTERAÇÕES FÁRMACO-RECEPTOR

As ações da maior parte dos agentes terapêuticos possuem um determinado grau de especificidade. Em doses convencionais, os fármacos são, em geral, seletivos em suas ações, isto é, eles influenciam um reduzido espectro de eventos biológicos. Além disso, o perfil farmacológico desses agentes costuma ser altamente dependente da estrutura química, de forma que modificações moleculares simples podem alterar drasticamente sua atividade. Essas características da ação dos fármacos sugerem que os componentes do tecido com os quais interagem para causarem efeitos observáveis são singularmente individualizados. Esses elementos teciduais devem ter propriedades fisioquímicas altamente organizadas para permitir que determinados compostos combinem-se a eles, enquanto outros são impedidos de fazê-lo. Esses elementos também devem estar intimamente envolvidos com processos vitais diferenciados, de modo que a interação com o fármaco exerça influências fisiológicas específicas. Esses "parceiros biológicos" da ação dos fármacos são denominados *receptores*.

Em função da existência de receptores para fármacos administrados exogenamente, pode-se concluir que os fármacos normalmente mimetizam ou inibem as ações de ligantes endógenos para esses receptores. Os fármacos raramente produzem novos efeitos; em vez disso, modificam funções fisiológicas existentes.

Classificação dos Receptores

Os receptores foram postulados há um século e por muitos anos continuaram um enigma para os farmacologistas. Pouco se conhecia a seu respeito, a não ser a probabilidade de serem macromoléculas complexas contendo um sítio de ligação para interagirem com fármacos específicos, e um sítio efetor para iniciar a resposta farmacológica. No entanto, com o desenvolvimento de métodos bioquímicos para o isolamento, a solubilização e a caracterização de proteínas, as enzimas tornaram-se disponíveis como sistemas-modelo para o estudo das interações fármaco-receptor. As enzimas apresentam muitas das propriedades atribuídas aos receptores. São macromoléculas que possuem funções biológicas mensuráveis e possuem sítios reativos específicos para determinados substratos. A forte associação entre enzimas e receptores foi ressaltada no início dos anos 1940, quando se tornou evidente que algumas enzimas são receptores de fármacos. A lista de fármacos que alteram atividades enzimáticas conhecidas é grande e inclui inibidores da enzima conversora da angiotensina, alopurinol, anticolinesterásicos, carbidopa, inibidores da anidrase carbônica, dissulfiram, entacapona, inibidores da monoamino-oxidase, inibidores de proteases, inibidores da transcriptase reversa, inibidores da síntese do colesterol (estatinas), sulfonamidas, trimetoprima, e diversos antimetabólitos utilizados na quimioterapia do câncer.

Além das enzimas (incluindo as coenzimas) e outras proteínas facilmente solubilizáveis, pelo menos duas classes adicionais de receptores foram identificadas e possuem significância clínica: os ácidos nucleicos e as proteínas ancoradas às membranas. Os ácidos nucleicos funcionam como receptores para um número limitado de agentes. Determinados antibióticos e compostos antineoplásicos interferem com a replicação, a transcrição ou a translação do material genético por ligação, algumas vezes irreversível, ao ácido nucleico envolvido. Outros fármacos, incluindo os hormônios tireoidianos, análogos da vitamina D, esteroides sexuais e corticosteroides suprarrenais, também modificam a transcrição, mas neste caso o DNA afetado é ativado ou inibido em consequência da interação do fármaco com um receptor proteico independente no citoplasma ou no núcleo da célula, conforme será descrito posteriormente. Os receptores de fármacos mais comuns são os que se localizam na membrana ou no interior das diversas membranas da célula, e seu estudo aumentou muito nos últimos anos, com o desenvolvimento da genômica, da proteômica e da informática. As proteínas transportadoras da membrana e as enzimas de metabolização, descritas no Capítulo 2, são elas próprias alvos da ação de fármacos, em função de sua influência na eliminação dos fármacos. De grande significância, destacam-se as diversas proteínas integrantes da membrana e que funcionam como receptores para ligantes regulatórios endógenos, como neurotransmissores, hormônios e outras moléculas de sinalização.

Os receptores envolvidos na regulação fisiológica podem ser agrupados em diversas superfamílias conforme sua estrutura molecular e suas características funcionais. A maior parte destes receptores possui um ou mais domínios extracelulares para a interação com ligantes que estão unidos, por um ou mais segmentos transmembrana lipofílicos, a um domínio efetor que frequentemente, mas não sempre, está localizado na face citoplasmática da membrana. Este arranjo é ideal para a transdução de um sinal extracelular em uma resposta intracelular. Em geral, o ligante endógeno ou "sinal", é hidrofílico e incapaz de difundir-se passivamente através da membrana celular. Para ligantes regulatórios lipofílicos, como os hormônios tireoidianos e diversos esteroides, existe uma superfamília distinta de receptores intracelulares. De forma geral, a ligação com o fármaco expõe um sítio de ligação ao DNA na proteína receptora, permitindo que o receptor interaja com o DNA e altere a transcrição. Essas classes principais de receptores encontram-se ilustradas na Figura 1-1 e são descritas a seguir.

Receptores ligados a canais iônicos

Existem duas classes gerais de canais iônicos: os controlados por voltagem e os controlados por ligante. Os canais iônicos controlados por voltagem são ativados por alterações da diferença de potencial através da membrana. Os canais de Na^+ controlados por voltagem abrem-se quando a membrana se despolariza e atinge

um potencial limiar e, permitindo influxo de Na^+ para dentro da célula, contribuem para a continuação da despolarização da membrana. Conforme descrito no Capítulo 16, anestésicos locais como a lidocaína ligam-se aos canais de Na^+ controlados por voltagem, acarretando em bloqueio da despolarização neuronal. Canais iônicos controlados por voltagem específicos também existem para os íons K^+, Ca^{2+}, H^+ e Cl^-.

Em contraste com os anteriores, os canais iônicos controlados por ligante são ativados em resposta à ligação de ligantes específicos ou fármacos. Diversos neurotransmissores, fármacos, e alguns ligantes citoplasmáticos ativam os canais iônicos controlados por ligante ancorados na membrana, como, por exemplo, diversos tipos de receptores de glutamato e um receptor da 5-hidroxitriptamina ($5\text{-}HT_3$) que promovem a movimentação de Na^+, K^+ ou Ca^{2+}, além de determinados receptores do ácido γ-aminobutírico e de glicina, que promovem influxo de Cl^-. Dependendo da carga iônica e da direção do fluxo, os canais iônicos controlados por ligante podem tanto despolarizar como hiperpolarizar a membrana celular.

O receptor nicotínico (Fig. 1-2), o primeiro receptor de fármaco ancorado na membrana a ser completamente caracterizado,[12,22] é um exemplo importante de canal iônico dependente de ligante. Trata-se de uma estrutura oligomérica, sendo que seus constituintes polipeptídicos estão arranjados concentricamente para formar um canal, pelo qual pequenos íons podem atravessar a membrana plasmática quando o receptor é ativado pela ligação de duas moléculas de acetilcolina (ACh). Da mesma forma que no caso de outros canais iônicos, existem diversos subtipos de receptores nicotínicos que expressam diferentes afinidades para ligantes específicos.

Receptores acoplados à proteína G

Os receptores acoplados à proteína G, às vezes denominados receptores metabotrópicos, constituem a maior superfamília de proteínas integrantes de membrana e, no conjunto, servem como alvos para cerca de metade das prescrições de fármacos não antimicrobianos.[9,11] A estrutura básica destes receptores inclui um domínio comum de sete alças transmembrana. De forma geral, os receptores metabotrópicos amplificam grandemente os sinais biológicos extracelulares pois ativam proteínas G, que, por sua vez, ativam canais iônicos ou, mais frequentemente, outras enzimas (p. ex., adenilil ciclase), levando à introdução ou formação de uma série de segundos mensageiros internos para cada sinal molecular extracelular detectado. Este sistema de amplificação, que também costuma envolver uma prolongada ativação das proteínas G em relação à ligação do fármaco ao receptor, pode explicar por que efeitos farmacológicos máximos são, com frequência, observados quando apenas uma pequena parcela dos receptores é ativada.

As proteínas G são heterotrímeros que consistem nas subunidades α, β e γ. Após a ativação do receptor, o difosfato de guanosina ligado à subunidade α é substituído pelo trifosfato de guanosina, e o heterotrímero separa-se, formando o monômero α e o dímero βγ. Embora não todas, muitas das ações celulares observadas são causadas pela subunidade α (Fig. 5-7). A proteína $G_{\alpha s}$, que é a subunidade α específica da proteína G associada ao receptor β-adrenérgico, ativa a adenilil ciclase, que catalisa a síntese do 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc).[9] O AMPc ativa a proteína quinase A, que, por sua vez, catalisa a fosforilação de resíduos de serina e treonina de determinadas proteínas intracelulares, o que redunda em alteração da função celular.

O sistema de proteínas G é complexo e ainda não está completamente elucidado. Um subtipo de receptor pode ativar diferentes proteínas G, e diversos subtipos de receptores podem ativar a mesma proteína G. Mais ainda, as proteínas-alvo finais podem ser encontradas em isoformas específicas de determinados tecidos, apresentando diferentes suscetibilidades a sistemas efetores secundários. As diferentes vias de proteínas G também podem interagir umas com as outras. A complexidade da transdução de sinal pelas proteínas G configura um sofisticado sistema de regulação, pelo qual as respostas celulares podem variar, dependendo do arranjo entre tipo de receptor ativado e expressão de proteínas-alvo e regulatórias próprio de cada célula em particular. No Capítulo 5 são discutidas diversas proteínas G específicas ligadas à membrana.

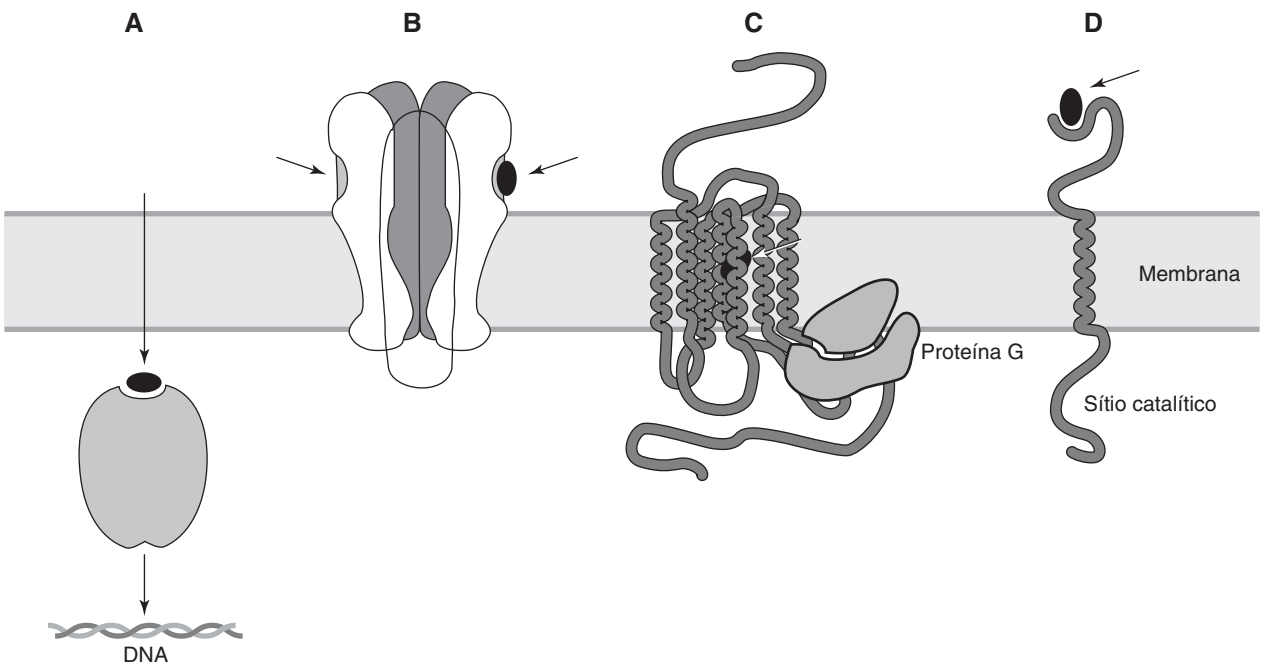


FIGURA **1-1** Exemplos das quatro principais classes de receptores e mecanismos de transdução de sinal. As *setas* mostram os sítios de ligação para os ligantes. **A,** Receptores intracelulares. Substâncias lipofílicas, como os esteroides, podem atravessar a membrana plasmática e ativar receptores intracelulares, os quais, após translocação para o núcleo, alteram a transcrição gênica e, em última instância, a síntese de novas proteínas. **B,** Receptores ligados a canais iônicos. Fármacos como a nicotina podem ativar canais iônicos controlados por ligante, causando despolarização (ou hiperpolarização) da membrana plasmática. **C,** Receptores acoplados à proteína G. Muitos fármacos podem ativar receptores acoplados à proteína G, causando liberação das subunidades α e βγ de proteínas G associadas. **D,** Receptores acoplados a enzimas. Fármacos como a insulina promovem dimerização de seu receptor e ativação do sítio catalítico na terminação intracelular do receptor.

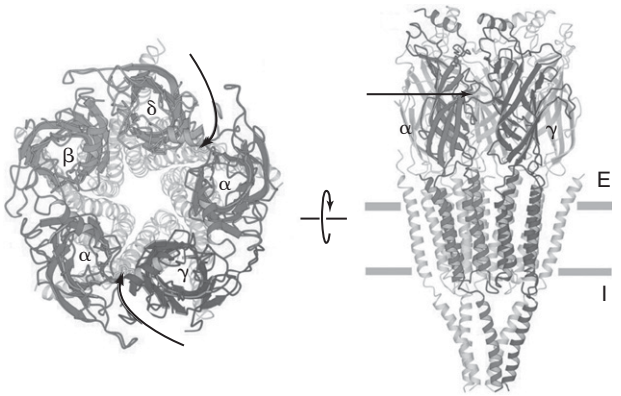


FIGURA **1-2** Modelo estrutural em fita do receptor nicotínico da ACh do órgão elétrico de *Torpedo marmorata*. *À esquerda*, vista a partir da fenda sináptica. Cinco unidades polipeptídicas consistindo em quatro tipos diferentes (α, β, γ e δ) formam uma roseta com um poro hidrofílico rodeando o centro do oligômero. Estão em destaque as regiões externas, que incluem os sítios de ligação da ACh. As *setas* localizam o triptofano (W149) da subunidade α, que constitui parte de cada sítio de ligação. *À direita*, vista paralela à membrana plasmática. Cada subunidade polipeptídica inclui quatro sequências em α-hélice que atravessam a membrana plasmática; as duas subunidades frontais estão em destaque. As *setas* indicam o mesmo resíduo W149. *E*, Superfície externa (espaço intersticial); *I*, superfície interna (espaço citoplasmático). (Adaptado de Unwin N: Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution, *J Mol Biol* 346:967-989, 2005.)

A Figura 1-3 ilustra a estrutura do receptor β_2 de mamíferos com base em estudos de cristalografia de raios X e como se acredita que seja o arranjo dentro da membrana plasmática.[11]

Receptores ligados a enzimas

Os receptores ligados a enzimas possuem somente um domínio transmembrana por subunidade de proteína, com um sítio catalítico enzimático no lado citoplasmática do receptor. A alteração conformacional necessária para a expressão da atividade enzimática normalmente consiste na dimerização de receptores ativados. Em geral, os sítios catalíticos são proteínas quinases que fosforilam resíduos de tirosinas ou, com menor frequência, resíduos de serina e treonina nas proteínas-alvo. Também pode ocorrer autofosforilação do receptor. Alguns receptores catalíticos possuem atividade guanilil ciclase ou tirosina fosfatase. A insulina, o peptídeo natriurético atrial e diversos fatores de crescimento (p. ex., o fator de crescimento epidérmico) ativam receptores catalíticos. Um grupo de receptores correlatos e responsáveis pela ação de numerosos peptídeos – incluindo diversos peptídeos neurotróficos, hormônio do crescimento e citocinas – não possui atividade enzimática. Nesses casos, o sítio catalítico é garantido por uma proteína quinase independente, que não é um receptor, mas interage com o receptor dimerizado.

Muitas formas de câncer parecem envolver variantes mutantes de receptores ligados a enzimas nas quais o sítio catalítico, ou a proteína quinase não receptora associada, permanece continuamente ativado.[4] Cerca de metade de todos os oncogenes descobertos até hoje codificam para proteínas quinases permanentemente ativadas.

Receptores intracelulares

Substâncias lipofílicas capazes de atravessar a membrana plasmática podem ativar receptores intracelulares. Os esteroides sexuais, os mineralocorticoides, os glicocorticoides, os hormônios tireoidianos e os derivados da vitamina D ativam receptores nucleares específicos que afetam a transcrição do DNA.[8,20] O receptor nuclear típico é composto por três subunidades maiores: o terminal carboxílico do receptor forma o domínio de ligação para o ligante, o segmento adjacente inclui a região de ligação para o DNA, e o terminal amino constitui o domínio que modula a transcrição. Quando um fármaco (ou hormônio) liga-se ao receptor, este dobra-se na configuração ativa e se dimeriza com um receptor parceiro. A alteração conformacional leva a um grande aumento da ligação a sequências específicas do DNA. A ligação do hormônio tireoidiano ao seu receptor aumenta em mais de 10 vezes a afinidade de ligação do receptor ao DNA.[20] Em geral, a ligação do receptor ativado ao DNA inicia a transcrição, condu-

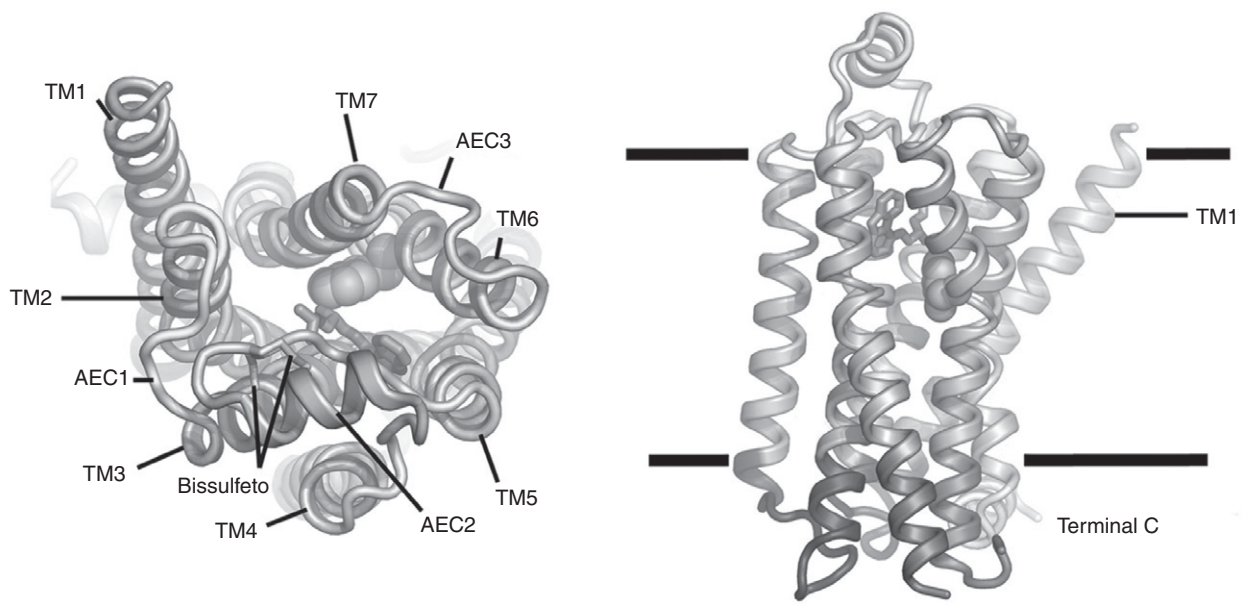


FIGURA **1-3** Modelo estrutural em fita do receptor β_2-adrenérgico. *À esquerda*, vista a partir da fenda sináptica; *à direita*, vista paralela à membrana plasmática. Por razões técnicas, não foi possível visualizar a cadeia de aminoácidos N-terminal extracelular ligada à hélice 1 (*TM1*) transmembrana, nem o conector intracelular entre *TM5* e *TM6*, ou a porção principal do terminal C intracelular. A ligação de um fármaco (neste caso, o antagonista do receptor β-adrenérgico, carazolol) está representado como bastões. O triptofano (W293), que ativa/inativa o rotâmero e possibilita TM6 mover-se em resposta a fármacos agonistas, está representado em modelo de esferas. *AE*C, Alça extracelular. (Adaptado de Hanson MA, Stevens RC: Discovery of new GPCR biology: one receptor structure at a time, *Structure* 17:8-14, 2009.)

zindo a aumento da produção de proteínas específicas. Como este tipo de transdução de sinal necessita de síntese de proteína, o início dos efeitos farmacológicos de agentes que ativam receptores intracelulares é retardado em muitas horas. Assim, esta é a razão pela qual os glicocorticoides não podem ser utilizados como fármacos primários no tratamento da anafilaxia. Em alguns sistemas, a ligação do complexo fármaco-receptor inibe a transcrição. Entretanto, independentemente do específico mecanismo envolvido, a intensidade e a duração do efeito do fármaco é temporalmente independente da concentração plasmática.

Além desses receptores intracelulares, outras enzimas e proteínas envolvidas no metabolismo celular e na expressão gênica vêm recebendo cada vez mais atenção como alvos potenciais para farmacoterapia. O óxido nítrico, que estimula a guanilil ciclase diretamente para formar o 3',5'-monofosfato de guanosina cíclico (GMPc), e a sildenafila, que inibe a biotransformação de GMPc pela fosfodiesterase-5 específica para GMPc, são dois exemplos de agentes atualmente disponíveis que atuam intracelularmente sobre enzimas regulatórias. Finalmente, proteínas estruturais como a tubulina, que se agregam para formar microtúbulos, são alvos para diversos fármacos utilizados no tratamento de câncer, gota e infecções fúngicas.

Forças de Ligação dos Fármacos

Está implícito na noção de interação de um fármaco com seu receptor a ligação química dessa substância a um ou mais sítios específicos situados na molécula do receptor. Pode haver o envolvimento de cinco tipos básicos de ligações (Fig. 1-4).

Ligações covalentes

As ligações covalentes ocorrem quando há compartilhamento de elétrons por dois átomos. Embora as ligações covalentes sejam necessárias para a integridade estrutural das moléculas, não costumam estar envolvidas nas interações fármaco-receptor. A maior parte dos fármacos associa-se de forma reversível a seus receptores. Conforme descrito no Capítulo 2, a duração da ação destes agentes está relacionada com o tempo que uma concentração efetiva do fármaco permanece na vizinhança dos receptores farmacológicos. O tempo pode variar desde poucos minutos até muitos dias mas, geralmente, está na ordem de algumas horas. Com energias de ligação de 250 a 500 kJ/mol, a estabilidade das ligações covalentes é tão alta que, quando formadas, os complexos fármaco-receptor são, muitas vezes, irreversíveis. Nesses casos, a duração da ação não é influenciada pela concentração do fármaco livre na vizinhança dos receptores. Em vez disso, a duração da ação pode depender da síntese de novos receptores ou da taxa de renovação das células afetadas, processos que geralmente levam de dias a semanas. Quando os receptores formam ou influenciam o material genético da célula, os efeitos do fármaco podem tornar-se permanentes.

Ligações iônicas

As ligações iônicas são resultado da atração eletrostática entre íons de cargas opostas. Estas associações são relativamente fracas em ambiente aquoso, possuindo energias de ligação de aproximadamente 20 kJ/mol. Não obstante, muitos fármacos possuem uma carga formal em pH fisiológico, e parece que as ligações iônicas estabelecem-se envolvendo grupos iônicos localizados nos sítios receptores. Uma vez que a atração entre os íons é inversamente proporcional ao quadrado das distâncias que os separam, as influências iônicas operam em distâncias muito maiores do que o fazem outras forças interatômicas. É razoável assumir que as ligações iônicas iniciam muitas combinações fármaco-receptor.

Interações cátion-π

Apesar de o benzeno e os compostos aromáticos semelhantes serem solventes hidrofóbicos, suas nuvens eletrônicas π são capazes de interagir com íons carregados positivamente.[5] A fenilalanina, a tirosina e o triptofano – aminoácidos com grupos laterais aromáticos – possuem esta capacidade. Estes aminoácidos são constituintes comuns nos sítios receptores para fármacos carregados positivamente, como acetilcolina, dopamina, epinefrina e 5-HT. As energias de ligação individuais são parecidas com as das pontes de hidrogênio descritas a seguir. Entretanto, as interações entre múltiplos aminoácidos aromáticos e um único grupo catiônico geralmente fortalecem a interação como um todo.

Pontes de hidrogênio

As pontes de hidrogênio representam um tipo especial de interação entre moléculas polares. Quando um átomo de hidrogênio está ligado covalentemente a um átomo fortemente eletronegativo, como o oxigênio ou o nitrogênio, ele fica parcialmente sem o seu elétron e assume algumas das características de um próton isolado. O núcleo de hidrogênio, com sua forte eletropositividade e com um raio atômico excessivamente pequeno, tem a capacidade de associar-se fortemente a átomos eletronegativos adicionais. As ligações de hidrogênio costumam ser mais fracas do que as ligações iônicas (aproximadamente 5 kJ/mol) e são mais sensí-

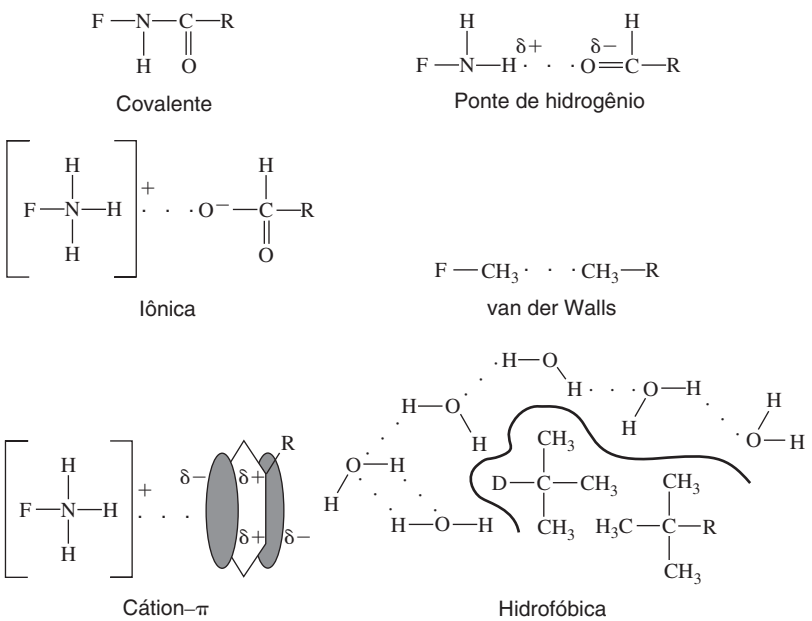


FIGURA **1-4** Principais ligações químicas associadas às interações fármaco-receptor, nas quais *F* é o fármaco e *R* é o receptor.

veis às distâncias de separação interatômica. Entretanto, os grupos funcionais capazes de formar pontes de hidrogênio são comuns a fármacos e sítios receptores, e se ocorrem múltiplas uniões, a força estabilizadora resultante pode ser bem mais significativa que a de uma ligação iônica única.

Forças de van der Waals

As forças de van de Waals descrevem coletivamente as interações fracas que se desenvolvem quando dois átomos são colocados muito próximos. As atrações eletrostáticas que constituem essas forças resultam de perturbações recíprocas nas nuvens eletrônicas dos átomos envolvidos. Essas "ligações" são as mais fracas entre os cinco tipos descritos (aproximadamente 0,5 kJ/mol). Além disso, sua força diminui de modo inversamente proporcional à sétima potência da distância interatômica. Paradoxalmente, as forças de van de Waals são de primeira grandeza para conferir especificidade às interações entre fármacos e receptores. Como até átomos de carbono eletricamente neutros podem participar de tais associações, a quantidade desse tipo de ligações que conectam um fármaco ao seu receptor pode ser grande e, a força de ligação total pode ser considerável. Quando influências estéricas menores impedem um ajuste exato entre um fármaco e seu receptor, a sensibilidade das forças de van de Waals à separação interatômica contrapõe-se ao seu desenvolvimento, e a estabilidade do complexo fármaco-receptor cai drasticamente.

Interações hidrofóbicas

Além das forças de ligação já descritas, as interações hidrofóbicas entre o fármaco, seu receptor e o ambiente aquoso podem ter papel importante na estabilização da ligação fármaco-receptor. A água é um líquido particular no que diz respeito à sua capacidade de formar pontes de hidrogênio com ela mesma e com diversos solutos. A associação de um fármaco com seu receptor aumenta se o fármaco for hidrofóbico ou se a superfície da área de uma região apolar do receptor é reduzida pela ligação do fármaco. Em qualquer caso, a estabilidade ocorre por causa da redução da perturbação da estrutura normal da água.

Cooperação das forças de ligação

A ligação de um fármaco ao seu receptor geralmente não está relacionada com uma força de atração em particular, mas resulta da ação conjunta de ligações iônicas, cátion-π, de hidrogênio, de van der Waals e, raramente, covalentes, em geral em sincronia com interações hidrofóbicas. Cada tipo de associação contribui de forma diferente para o complexo fármaco-receptor. Quando o movimento aleatório faz com que uma molécula se aproxime ou colida com a superfície do receptor, as atrações iônicas, seguidas de perto pelas interações cátion-π, são as primeiras a se desenvolverem. Incapazes de conferir especificidade ou estabilidade a uma união fármaco-receptor por si só, essas forças no entanto servem para conduzir e parcialmente orientar o fármaco para o seu receptor. À medida que a separação intermolecular diminui, as influências hidrofóbicas, as ligações de hidrogênio e subsequentemente as forças de van der Waals tornam-se proeminentes. Atuando em conjunto, essas interações conferem especificidade para a ação do fármaco. Sem um encaixe exato, a ligação é prejudicada, e o fármaco não consegue adesão adequada o bastante de modo a influenciar as funções do receptor. A ligação covalente confere um alto grau de permanência ao complexo fármaco-receptor. Felizmente, a ligação irreversível não é comum em terapêutica. Diversos agentes são usados para produzir um efeito isolado e temporário, portanto, a ligação covalente impediria este uso. Em muitas circunstâncias a ligação covalente tornaria os esquemas terapêuticos mais difíceis e os efeitos adversos mais problemáticos para ser tratados.

Relações Estrutura-Atividade

O exame das relações estrutura-atividade (REAs) é um método consagrado pelo tempo para o estudo das interações fármaco-receptor. Nas investigações das REAs, as características específicas da estrutura de uma molécula de fármaco são identificadas e então alteradas sistematicamente de modo a determinar sua influência na atividade farmacológica. As características químicas que estão envolvidas com mais frequência nessas considerações são a presença e o tipo de carga iônica; o efeito de grupamentos vizinhos sobre o grau de ionização; a capacidade de formar ligações de hidrogênio; e fatores estéricos, como o tamanho da cadeia lateral alquila, a distância entre os grupos reativos e a configuração tridimensional de tais grupos. Os estudos de REA de agentes intimamente relacionados (congêneres) proporcionou a compreensão dos pré-requisitos químicos para a atividade farmacológica e, na prática, possibilitou modificações moleculares de fármacos de modo a aumentar ou até produzir efeitos terapêuticos novos, e ao mesmo tempo reduzir a incidência e a gravidade das reações tóxicas. Além disso, os estudos de REA servem para ilustrar como a ação combinada de diversas forças de ligação descritas anteriormente é necessária para a atividade farmacológica máxima, e dão pistas a respeito das propriedades fisioquímicas dos sítios receptores envolvidos, que são importantes para pesquisadores cujo objetivo é desvendar a exata estrutura desses sítios.

Um exemplo recente de REAs é o estudo da ligação da norepinefrina e fármacos correlatos ao receptor β_2-adrenérgico (Fig. 1-5).[2] A molécula de norepinefrina é composta por um resíduo catecol (um anel benzênico com dois grupos hidroxila nas posições meta e para) conectado por uma cadeia intermediária de dois carbonos a um terminal nitrogenado que se encontra carregado positivamente em pH fisiológico. A presença de uma região com nitrogênio catiônico é essencial para sua plena atividade; a perda da carga iônica por remoção do grupo nitrogenado ou sua substituição por um grupamento de carbono não iônico elimina a ação do fármaco. O mesmo ocorre por substituição do resíduo de aspartato do receptor (D113) por um aminoácido neutro. As pontes de hidrogênio envolvendo os dois grupos hidroxila do anel e os resíduos de serina correspondentes (S203, S204 e S207) aumentam acentuadamente a potência (em torno de 25 vezes, 33 vezes e 30 vezes, respectivamente), mas impede a entrada do fármaco no sistema nervoso central (SNC). A substituição de uma hidroxila por um grupamento mais volumoso normalmente elimina a atividade agonista nos receptores β, mas pode produzir efeitos antagonistas. Uma outra ponte de hidrogênio entre o grupo β-hidroxil e sua contraparte asparagina (N293) aumenta em 38 vezes a afinidade da ligação. Do mesmo modo, a distância que separa a porção catecol e a região nitrogenada da molécula é

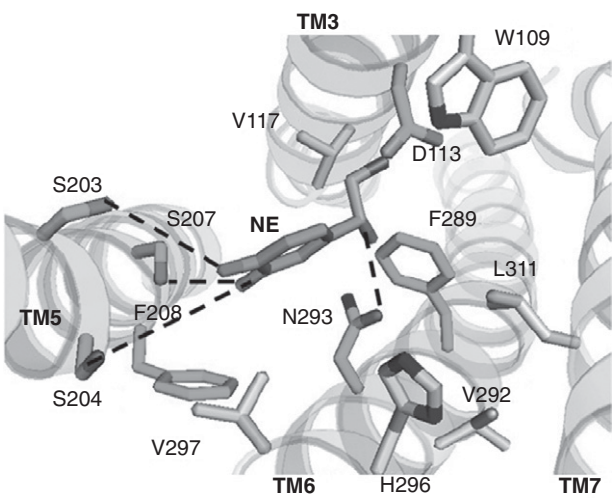


FIGURA **1-5** Modelo em fita da interação da norepinefrina (*NE*) com o receptor β_2-adrenérgico. Mostram-se os segmentos transmembrana envolvidos na ligação com agonistas (*TM3*, *TM5*, *TM6*, *TM7*) juntamente com seus resíduos serina e asparagina (*S203, S204, S207 e N293*), envolvidos na ligação de hidrogênio (*linhas tracejadas*), e o resíduo aspartato (*D113*) que forma uma ligação iônica. Outros aminoácidos envolvidos na ligação de agonistas também estão identificados. (Adaptado de Bhattacharya S, Hall SE, Li H, et al: Ligand-stabilized conformational states of human β2 adrenergic receptor: insight into G protein-coupled receptor activation. *Biophys J* 94:2027-2042, 2008.)

crucial para a plena atividade. As interações eletrostáticas que envolvem o anel benzênico e os resíduos de aminoácidos aromáticos da proteína receptora (p. ex., F290) também contribuem para a ligação da norepinefrina.

Apesar de a norepinefrina poder ativar completamente o receptor β_2 *in vitro*, são necessárias concentrações mais altas do que as alcançadas fisiologicamente. A epinefrina, o ligante natural do receptor β_2, possui um grupamento metila ligado ao nitrogênio que aumenta em 10 a 50 vezes a atividade β_2. Aumentando-se o tamanho da porção alquila no nitrogênio, aumenta-se a seletividade β-adrenérgica. Como a porção alquila não forma pontes de hidrogênio nem ligações iônicas, este achado implica que as forças de van der Waals ou as interações hidrofóbicas, ou ambas, contribuem de forma significativa para a ligação da epinefrina e seus congêneres com propriedades β_2-adrenérgicas seletivas.

As diferenças tantas vezes observadas na atividade dos isômeros ópticos, como a *d*-norepinefrina e a *l*-norepinefrina, corroboram o conceito de especificidade em interações fármaco-receptor. É comum que um dos estereoisômeros presentes seja o responsável por praticamente toda a atividade apresentada por uma mistura racêmica. No caso da norepinefrina, o isômero levógiro é altamente ativo, enquanto o outro isômero é praticamente desprovido de atividade. A diferença, pelo menos no que diz respeito ao receptor β_2, origina-se da incapacidade do isômero *d* em estabelecer pontes de hidrogênio entre seus grupamentos β-hidroxil e o resíduo N293 do receptor. Ao que parece, a presença de tão somente um único átomo com uma configuração oposta é o suficiente para causar diferenças consideráveis na eficácia da ligação. Esta sensibilidade crítica pode ocorrer somente quando o fármaco e o receptor encaixam-se com algum grau de precisão. Os isômeros ópticos quinina e quinidina são de interesse, uma vez que os dois foram utilizados terapeuticamente, porém para indicações diferentes. A quinidina (dextro) e a quinina (levo) diferem uma da outra somente na configuração de um único grupamento álcool secundário que atua como um conector das duas metades da molécula. Ambos os isômeros são aproximadamente iguais quanto à atividade antimalárica, uma propriedade que depende da reação do fármaco com o DNA do parasita *Plasmodium*, responsável pela doença. Entretanto, a ação antiarrítmica sobre o músculo cardíaco é maior para a quinidina do que para a quinina. Os enantiômeros da D-manose são outro exemplo de duas moléculas que diferem somente no arranjo espacial de um único grupo hidroxil e mesmo assim apresentam diferenças em relação a sua atividade biológica: a α-D-manose é doce quando aplicada aos quimiorreceptores da língua, enquanto a β-D-manose é amarga.

Consequências da Ligação do Fármaco

A associação de um fármaco a seu receptor representa o evento inicial de uma série de reações que culminam no efeito farmacológico. A segunda etapa desta cadeia é de fundamental importância – a resposta do receptor à ligação do fármaco. Do ponto de vista químico, os fármacos em geral não são altamente reativos, mas exercem suas influências de modo indireto, ou seja, alteram a atividade de um importante regulador de um processo biológico mediante ligação com o receptor. O mecanismo de ação de um fármaco refere-se a esta perturbação inicial da função normal.

Competição pelo ligante

Dos diversos mecanismos de ação de fármacos vinculados a receptores, talvez os mais facilmente observados sejam os que envolvem enzimas. Determinados fármacos são análogos de substratos enzimáticos naturais. Esses antimetabólitos competem com o substrato pelo mesmo sítio catalítico na molécula da enzima, diminuindo a taxa de formação do produto. Como regra geral, entretanto, essas inibições parecem ter pequena consequência biológica, a não ser que a magnitude da inibição aproxime-se em pelo menos 50%. Este fenômeno parece ser mais bem explicado pelo conceito de que o número de moléculas de enzimas presentes normalmente excede o que é necessário para uma catálise adequada. Uma inibição de 20% pode não produzir efeito observável, uma vez que a fração remanescente de enzima não inibida ainda é capaz de fornecer produtos de reação suficientes. A enzima anidrase carbônica representa um exemplo extremo dessa situação. Para reduzir pela metade a hidratação enzimática do dióxido de carbono, é preciso abolir 99,7% da atividade da anidrase carbônica.[17]

Outra consideração relacionada com os antimetabólitos é que na maioria das vezes a afinidade do sítio de reação pelo substrato natural é maior. Esta diferença pode ser de 1.000 vezes e tem significado farmacológico. Se o substrato que sofrerá a interferência for abundante, como a glicose, a dose de inibidor necessária para alcançar uma concentração 1.000 vezes superior à do metabólito nos fluidos biológicos seria enorme. Os substratos com disponibilidade mais limitada, como os derivados de vitaminas ou mediadores químicos, são alvos mais razoáveis para a terapia com base nessa forma de inibição.

A competição por ligantes também pode estar envolvida no caso de fármacos que competem com os ligantes naturais pela ligação com proteínas regulatórias. Nesse caso, o fármaco acopla-se ao sítio de ligação do receptor, impedindo que o sinal ativador seja reconhecido.

Indução conformacional

Muitos fármacos que afetam a atividade enzimática não são estruturalmente relacionados com os substratos naturais. Tais fármacos afetam a catálise funcionando como reguladores alostéricos, isto é, ligando-se a outra região da enzima, induzem alterações conformacionais no centro ativo. Esses distúrbios podem aumentar a afinidade pelo substrato, mas o mais provável é que o efeito seja inibitório. Apesar de as bases da alteração alostérica induzida por fármacos em enzimas serem mal compreendidas, é provável que haja interações hidrofóbicas envolvendo a camada de solvatação circundante. Assim como ocorre com outras macromoléculas, as enzimas são cobertas por um filme de água superficial. Quando um fármaco acopla-se ao seu receptor, ocorre um desarranjo no microambiente em torno do sítio de ligação. Os grupamentos alquila comuns a muitos fármacos são especialmente hábeis em desorganizar a camada de solvatação. Em consequência, promovem alterações conformacionais no complexo fármaco-receptor que minimizam seu impacto. A estrutura quaternária de proteínas é fortemente influenciada pela situação das moléculas de água em sua vizinhança, de onde as enzimas sujeitas a regulação alostérica possuem estruturas quaternárias de excepcional sensibilidade conformacional. O requisito descrito previamente de que uma determinada porcentagem de enzima deve ser afetada antes que um efeito observável seja alcançado, também se aplica à regulação alostérica, mas não há necessidade de que a concentração do fármaco seja maior do que a do substrato, pois os dois compostos não estão em competição direta pela ligação.

O conceito de indução conformacional pode ser de particular relevância para os receptores regulatórios previamente descritos. O conceito alostérico sugere que um receptor, quando estimulado por seu efetor natural ou por um substituto (um fármaco), torna-se morfologicamente distorcido. Esta perturbação causa uma alteração na atividade de uma determinada enzima, ou em um mecanismo de transporte, ou alteração na permeabilidade da membrana. Estudos recentes sobre o receptor β_2-adrenérgico (e de outros receptores[6] ligados à proteína G) sugerem que a indução conformacional é um fenômeno comum.[2,11] Quando ligantes como a epinefrina ou a norepinefrina aproximam-se do sítio de ligação, inicia-se a formação de ligações iônicas e pontes de hidrogênio, conforme descrito previamente (Fig. 1-5). Essas associações em desenvolvimento causam distorção das hélices transmembrana (TM) circundantes. A rotação da hélice TM5 faz com que os resíduos de serina aproximem-se dos grupamentos hidroxila catecólicos. Uma ligação iônica entre TM3 e TM6 se desfaz, uma vez que ambas as hélices fazem rotação em resposta à ligação iônica fortalecida pelo ligante em TM3. Em particular, a rotação da hélice TM6 na região de um aminoácido triptofano específico (Fig. 1-3) promove essa ação e aumenta a estabilização van de Waals da configuração ativa do receptor. Como resultado da rotação TM3, resíduos adicionais de aminoácidos movimentam-se em forte associação com o ligante. O aumento da estabilidade da conformação ativa do receptor também ocorre à medida que novas ligações de hidrogênio e outras atrações desenvolvem-se entre as hélices TM reposicionadas.

Os fármacos podem alterar diretamente processos controlados por receptores ligados à membrana sem mimetizar os mensageiros naturais. É o que ocorre com enzimas, nas quais os fármacos podem ajustar a afinidade do receptor aos ligantes por meio de mecanismos alostéricos em sítios distintos do sítio de ligação do ligante.

Seleção conformacional

A maioria das primeiras tentativas de estudar a ação de fármacos assumia que o receptor permanecia em estado quiescente até que fosse ativado por um agonista. Contudo, como foi demonstrado para canais iônicos e, cada vez mais, para outras famílias de receptores, essas moléculas podem existir individualmente em mais de uma configuração, independentemente da presença do ligante. Nessa situação, os fármacos podem atuar ligando-se seletivamente a uma conformação particular do receptor, estabilizando esse arranjo, e alterando a proporção relativa dos receptores existentes nos estados ativo *versus* inativo.

A seleção conformacional dá uma explicação particularmente convincente para a ação de fármacos que não possuem grupamentos funcionais polares capazes de interagir fortemente com proteínas constituintes de modo a provocar distorções alostéricas. Os anestésicos inalatórios são representativos deste tipo de interação, pois são desprovidos de carga e possuem fraca interação. Sugeriu-se que tais anestésicos ligam-se a cavidades pré-formadas em canais iônicos controlados por ligante em neurônios, causando por si mesmos pouca alteração estrutural, mas estabilizando (pela ocupação de espaço) conformações que resultam em perda de consciência.[7]

Eventos subsequentes

Apesar de a inibição de fármacos poder simplesmente impedir a formação de um substrato enzimático ou a leitura de um sinal endógeno por uma proteína regulatória, a ativação de um receptor por um fármaco geralmente conduz a uma cascata de eventos que culmina em um efeito farmacológico observável. A epinefrina ilustra bem as consequências de uma ligação com fármaco.[19] Incorporada em soluções de anestésicos locais para prolongar a duração do alívio da dor, a epinefrina mimetiza a ação do neurotransmissor norepinefrina. Como resultado da ligação da epinefrina aos receptores α_1-adrenérgicos nas células do músculo liso vascular, a proteína G conhecida como G_q é ativada, estimulando a atividade da fosfolipase C_β, o que leva à clivagem do lipídeo de membrana fosfatidilinositol-4,5-bisfosfato, gerando os segundos mensageiros diacilglicerol e inositol-1,4,5-trisfostato (IP_3). O diacilglicerol inicia uma cascata de eventos metabólicos que redundam em contração muscular. O IP_3 causa a liberação de Ca^{2+} a partir dos estoques intracelulares; o cálcio induz então a ativação da actomiosina e a vasoconstrição tem início.

RELAÇÕES DOSE-RESPOSTA

Um aspecto fundamental da ação farmacológica é a relação entre a dose administrada e o efeito obtido. A experiência comum reza que a magnitude de um agente químico sobre um sistema correlaciona-se positivamente com a quantidade ou a concentração do agente presente. Por exemplo, para aumentar a salinidade de um alimento, mais sal deve ser adicionado. Dentro de certos limites, a adição de sal leva a uma resposta gradual, mas aumentos muito pequenos de sal não possuem efeitos no sabor e, se o alimento já está salgado de início, incrementos adicionais, não importa o quanto, também não terão efeito. Existem razões para supor que a relação dose-efeito de um fármaco não é uma função linear em toda a faixa de doses. Abaixo de um limiar mínimo, uma dose pode não produzir efeito de incremento, uma vez que não há efeito inicial observável. Acima de um determinado platô, mesmo uma dose muito alta não exerce uma influência demonstrável, já que o efeito máximo já foi alcançado.

Teoria da Ocupação

Na década de 1920, Clark tentou quantificar os efeitos de fármacos por meio da aplicação da lei da ação das massas. A partir de seus esforços e das contribuições de outros, surgiu a teoria da ocupação para a ação dos fármacos.[16] A teoria da ocupação sustenta que a magnitude de uma resposta farmacológica provocada por um fármaco que se combina reversivelmente com seu receptor é diretamente proporcional ao número (ou fração) de receptores ocupados pelo fármaco. A relação pode ser escrita da seguinte forma:

$$F + R \underset{k_2}{\overset{k_1}{\rightleftharpoons}} FR \rightarrow \text{Efeito}$$

em que *F* é o fármaco, *R* é o receptor, e k_1 e k_2 são constantes de velocidade. Essa reação é análoga à interação de uma enzima com um substrato único, que resulta em um único produto de reação. Pode-se usar uma adaptação da equação de Michaelis-Menten para quantificar os efeitos de um fármaco, da seguinte forma:

$$\text{Efeito} = \frac{\text{Efeito máximo} \times [F]}{K_D + [F]}$$

onde K_D (a constante de dissociação) = k_1/k_2

A relação matemática entre dose (ou concentração) de fármaco e sua resposta pode ser mostrada visualmente por um experimento no qual se determina a força de contração de um músculo isolado quando exposto a concentrações crescentes de um fármaco (Fig. 1-6). Quando um fármaco é introduzido em um tecido, liga-se ao seu receptor de acordo com o K_D. Por diversas razões, quantidades muito pequenas não causarão uma resposta mensurável. Cada célula muscular pode requerer ocupação de um número mínimo de receptores antes de poder contrair-se, ou então dificuldades técnicas na detecção de pequenas contrações podem tornar essas determinações imprecisas ou impossíveis de obter. A menor concentração necessária para produzir uma resposta mensurável é denominada *concentração limiar*. À medida que concentrações mais altas são utilizadas, o número de receptores ocupados aumenta, assim como a intensidade da resposta. Um aumento na fração de receptores ocupados necessariamente reduz o número de receptores disponíveis para ligações subsequentes, de modo que, em altas concentrações, cada incremento de dose produz aumentos progressivamente menores na magnitude da contração. Em concentrações muito altas, a população de receptores torna-se saturada, e administrações adicionais do fármaco não influenciam mais a contração. Alcança-se, então, a resposta muscular máxima para o fármaco, denominada *efeito máximo*.

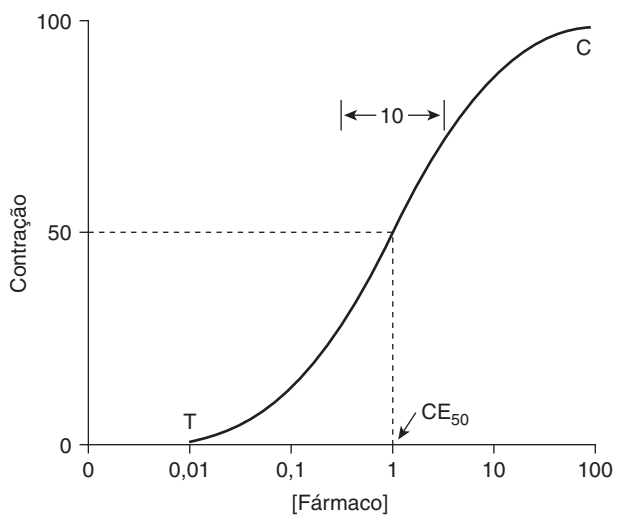


FIGURA **1-6** Curva dose-resposta teórica (escala logarítmica) para um estimulante do músculo liso. Os efeitos limiar e máximo são representados por *L* e *M*. Observe que a porção linear da curva sigmoide, que se estende por aproximadamente 25% a 75% do efeito máximo, abrange uma faixa de concentração de 10 vezes. Entretanto, seria necessária uma faixa de 10.000 vezes para representar a curva em sua totalidade (de 1% a 99% do efeito máximo). Mostra-se também a concentração que representa 50% da resposta máxima (CE_{50}).

A faixa de concentração útil para um fármaco está entre a limiar e a máxima. Expressando-se os dados como logaritmo da concentração *versus* o grau de resposta, este segmento importante e normalmente hiperbólico da relação concentração-efeito torna-se uma curva sigmoide com uma porção linear central que se estende por uma faixa de concentração de 10 vezes. A vantagem de se fazer o gráfico com a escala log, em vez de usar a escala aritmética, é a simplificação do estudo dos fármacos. A concentração de um fármaco que produz a metade da resposta máxima (CE_{50}) é muito utilizada para comparações com agentes similares. (Na teoria da ocupação clássica, a CE_{50} é igual ao K_D). Quando dados de experimentos distintos são expressos em um único gráfico com o log da dose, este valor pode ser determinado com precisão para cada fármaco usando a porção linear da respectiva curva. Se os dados da concentração não estivessem expressos em log, a análise estatística seria mais complexa. A Figura 1-7 ilustra as dificuldades da análise em escala aritmética de dois fármacos cuja única diferença seja a afinidade pelo receptor. A curva para o fármaco A fica tão comprimida que a concentração correspondente à CE_{50} não pode ser facilmente encontrada. Para o fármaco B, ela nem mesmo pode ser representada na mesma página.

Agonistas

Fármacos que provocam uma resposta de um tecido são conhecidos como *agonistas*. Os agonistas que produzem efeitos máximos – efeitos que não são excedidos por outros fármacos – são denominados *agonistas plenos*, e fármacos cujos efeitos máximos são inferiores aos dos agonistas plenos são denominados *agonistas parciais*. A distinção entre agonistas plenos e parciais não está relacionada com variações na afinidade do receptor. O efeito máximo relativamente baixo do agonista parcial não pode ser aumentado com o aumento da dose. A diferença entre essas duas classes de agonistas deve-se a diferenças entre suas atividades intrínsecas. A *atividade intrínseca* é um termo empírico utilizado na teoria da ocupação clássica para descrever a capacidade de um fármaco de ativar um receptor após formação do complexo fármaco-receptor. A incorporação da atividade intrínseca na equação concentração-efeito é expressa da seguinte forma:

$$\text{Efeito} = \frac{a \times [F]}{K_D + [F]}$$

em que a é a atividade intrínseca. Os fármacos com baixa atividade intrínseca possuem não só um efeito máximo relativamente pequeno, mas cada fração de receptores ocupada conduz a uma resposta que é menor do que a produzida por um grau semelhante de ligação do receptor com um agonista pleno. Em outras palavras, a curva log dose-resposta de um agonista parcial possui um efeito máximo mais baixo e uma inclinação menor que um agonista pleno.

Esses preceitos da teoria da ocupação são mostrados na Figura 1-8, que apresenta dados a partir de um estudo de quatro agonistas sobre a contração muscular.[1] O músculo a ser investigado foi retirado do animal, colocado em um banho contendo uma solução salina fisiológica oxigenada, e ligado a um transdutor de tensão para medir as contrações isométricas. Nesses experimentos, as condições podem ser manipuladas para assegurar que cada fármaco testado tenha acesso igual ao receptor em questão. (Este tipo de experimento, que simplifica muito a interpretação do resultado experimental, não pode ser aplicado em investigações utilizando animais inteiros.) O fármaco mais potente mostrado é A, sendo que os fármacos B, C e D apresentam potências progressivamente decrescentes. A potência de um fármaco é a dose necessária para causar uma resposta arbitrariamente determinada (normalmente, a CE_{50}). A potência costuma ser um assunto de pouca relevância, pois um fármaco que é muito potente em relação aos efeitos desejáveis costuma ser igualmente potente em relação aos efeitos indesejáveis. No animal intacto (ou no paciente), a potência é influenciada pela capacidade do fármaco em alcançar o receptor (determinada pela velocidade de absorção e pelos padrões de distribuição e de eliminação), além da atividade intrínseca do agente e da sua afinidade pelo receptor. Um fármaco muito ativo parecerá ter uma potência baixa se não for bem absorvido, no caso de ligar-se a sítios inespecíficos, ou, ainda, se não conseguir alcançar o órgão-alvo.

Os fármacos A e B são agonistas plenos (assumindo que nenhum outro fármaco com afinidade por este receptor em particular possa produzir um maior efeito máximo), e os fármacos C e D são agonistas parciais. Entre todos, o fármaco D possui a menor atividade intrínseca. As consequências da baixa potência do fármaco B podem ser inteiramente superadas pelo aumento da dose. De acordo com a teoria clássica do receptor, a única razão para o fármaco B ter potência inferior à do fármaco A é que sua afinidade pelo receptor é menor. Os fármacos C e D constituem um problema mais complexo. Esses agentes são menos potentes que os fármacos A e B, o que sugere que eles possuem afinidades menores. Entretanto, parte de sua potência reduzida advém de suas atividades intrínsecas menores.

Antagonistas

Os fármacos que se ligam de forma reversível a um receptor no mesmo sítio que o agonista, porém com atividade intrínseca igual a zero (sem ativação do receptor; $a = 0$), são antagonistas competitivos. Disponibilizando menos receptores para ligação com o agonista, um antagonista competitivo deprime a resposta a uma determinada dose ou concentração de agonista. O resultado é um deslocamento paralelo à direita da curva dose-resposta do agonista. O aspecto mais importante desse tipo de inibição é que ele é totalmente superável por uma dose suficientemente alta de agonista. Da mesma forma que na enzimologia, a presença de um antagonista competitivo produz uma aparente redução da afinidade de um agonista pelo seu receptor. Os antagonismos competitivos são comuns em farmacologia, e vários exemplos são citados em capítulos posteriores: histamina *versus* anti-histamínicos, morfina *versus* naloxona, ACh *versus* atropina, epinefrina *versus* propranolol, diazepam *versus* flumazenil. Em virtude de sua pequena atividade intrínseca, um agonista parcial também pode

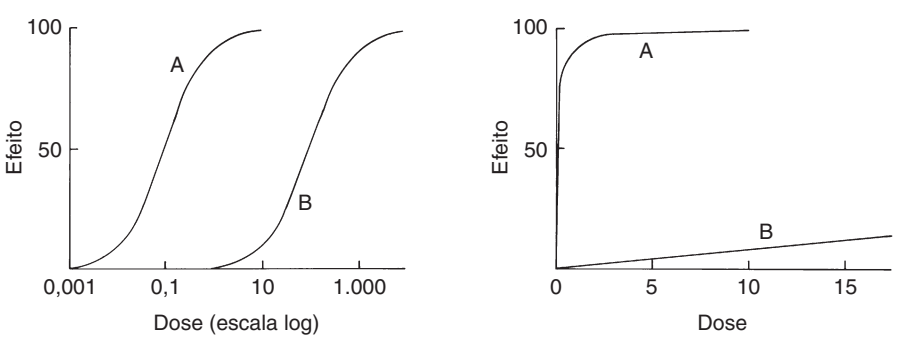


FIGURA **1-7** Curvas dose-efeito para dois fármacos que diferem na afinidade pelo receptor por um fator de 1.000. *À esquerda*, em escala logarítmica. Observar os formatos idênticos das duas relações dose-efeito. *À direita*, em escala aritmética. A falta de correspondência entre as duas curvas impede a comparação dos fármacos.

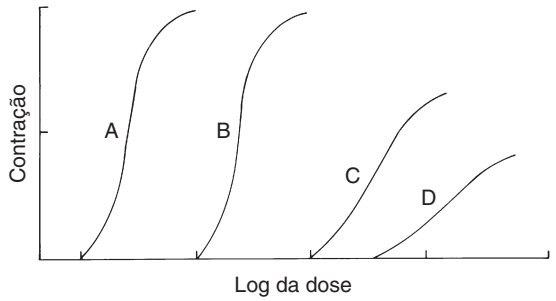


FIGURA **1-8** Efeitos de quatro catecolaminas na contração muscular do canal deferente de rato. Os fármacos *A* e *B* diferem em afinidade, mas não em atividade intrínseca. Os fármacos *C* e *D* diferem entre si e de A e B tanto em afinidade como em atividade intrínseca. (Adaptado de Ariëns EJ, Simonis AM, van Rossum JM: Drug-receptor interactions: interactions of one or more drugs with one receptor system. In Ariëns EJ, editor. *Molecular pharmacology: the mode of action of biologically active compounds*, New York, 1964, Academic Press)

atuar como antagonista competitivo de um agonista pleno. O resultado da estimulação combinada do receptor pela associação dos dois fármacos depende de suas concentrações relativas, e das respectivas afinidades pelo receptor e atividades intrínsecas.

Outro tipo de antagonismo muito encontrado é a variedade não competitiva. O bloqueio não competitivo não é superável, isto é, o efeito máximo de um agonista nunca pode ser alcançado, independentemente da dose administrada. Um antagonista não competitivo pode diminuir o número efetivo de receptores por ligar-se de forma irreversível ao sítio receptor ou por ligar-se com afinidade tal que o agonista não consegue competir com ele para realizar a ligação. O resultado é um deslocamento para baixo da curva log dose-resposta do agonista. A Figura 1-9 faz uma revisão das diferenças entre estes dois tipos clássicos de bloqueio farmacológico, de acordo com a teoria da ocupação.

Um terceiro tipo de antagonismo envolve modulação alostérica do receptor. A ligação do fármaco modulador a um sítio distinto do sítio de ligação do agonista pode resultar em alterações na afinidade do agonista, em sua atividade intrínseca, ou ambos. Podem ocorrer relações dose-resposta complexas.[13] Se o único efeito do modulador for de diminuir a afinidade do agonista, mas não eliminá-la, o antagonismo assemelha-se à competição clássica, pois doses elevadas do agonista podem restaurar a atividade máxima. Entretanto, quando todos os receptores estiverem ligados a moléculas moduladoras, o aumento da concentração do modulador não terá efeito adicional, já que o modulador e o agonista não estão em competição direta pelo sítio de ligação do ligante. É desnecessário continuar incrementando a concentração do agonista para reverter o bloqueio. Quando o modulador altera a atividade intrínseca do agonista, mas não a elimina, o antagonismo resultante assemelha-se ao antagonismo não competitivo. Quando todos os sítios alostéricos encontram-se ligados ao modulador, entretanto, pode não ocorrer depressão adicional da curva dose-resposta ao agonista. Se o modulador abolir totalmente a afinidade do agonista ou sua atividade intrínseca, o efeito será semelhante ao de um antagonista não competitivo, com a exceção de que o bloqueio geralmente será reversível com o passar do tempo, pois a maioria dos moduladores liga-se ao receptor de forma não covalente. Outras complexidades surgem pelo fato de o modulador poder exercer influências variáveis sobre diferentes agonistas. As potências relativas de alguns agonistas para o receptor muscarínico M2 são as seguintes: pilocarpina > ACh > carbacol. Na presença de eburnamonina (um modulador do receptor M2), a ordem passa a ser carbacol > ACh > pilocarpina.[13] Como os moduladores podem também aumentar a afinidade do agonista, ou sua atividade intrínseca, ou ambos, a ligação do modulador pode resultar, ainda, em potenciação da ação agonista.

Limitações da teoria da ocupação

A teoria da ocupação fornece uma boa estrutura conceitual para entender os efeitos farmacológicos mediados por receptores. Entretanto, a discussão anterior repousa sobre diversas pressuposições fundamentais sobre as interações entre um fármaco e seu receptor, como segue:

1. Uma molécula de fármaco combina-se de forma reversível com um único receptor.
2. Esta ligação é independente de outras interações fármaco-receptor.
3. Os receptores são idênticos e igualmente acessíveis ao fármaco.
4. Apenas uma pequena fração de fármaco total está envolvida na formação de complexos com o receptor.
5. A resposta biológica é proporcional ao grau de ocupação do receptor, e é independente do tempo.

Os resultados das pesquisas ao longo das últimas quatro décadas tornaram óbvio o fato de que, com frequência, todas essas premissas não são válidas no que se refere às relações dose-resposta individuais. Já foi mencionado que, *in vivo*, é improvável que fármacos tenham acesso idêntico aos receptores, dada a desigualdade de sua distribuição. Conforme ilustrado para o receptor nicotínico na Figura 1-2, alguns receptores necessitam de ligação com mais de uma molécula de fármaco para se tornarem ativos. A exploração sistemática dessas suposições levou a uma compreensão mais ampla das complexidades envolvidas nas relações dose-resposta e a modelos aperfeiçoados para a ação de fármacos.

Acoplamento Estímulo-Resposta

Uma falha típica da teoria da ocupação clássica é a incapacidade de levar em conta a inibição da ACh pela atropina. A atropina é tipicamente classificada como um antagonista competitivo da ACh. Ela se liga ao receptor da ACh e causa uma inibição que pode ser superada aumentando-se a concentração de agonista

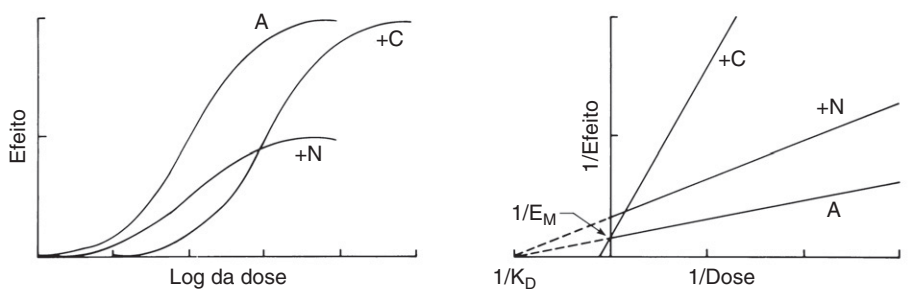


FIGURA **1-9** Modificação do efeito farmacológico por antagonismo farmacológico. *À esquerda*, a curva *A* representa a relação dose-efeito de um agonista pleno; as curvas +C e +*N* representam as influências de um antagonista competitivo (C) e não competitivo (N). Observe o deslocamento da curva dose-resposta do agonista para direita pelo inibidor competitivo e seu deslocamento para baixo pelo não competitivo. *À direita*, gráfico duplo-recíproco das mesmas curvas. O antagonista competitivo aumenta a constante de dissociação aparente (K_D) sem influenciar o efeito máximo (E_M) do agonista. O inibidor não competitivo diminui E_M seletivamente.

presente. Entretanto, a associação da atropina ao seu receptor em alguns tecidos é praticamente irreversível. Nem ACh nem a lavagem abundante do tecido conseguirão remover o fármaco ligado. A atropina deve, então, comportar-se como um antagonista não competitivo da ACh. Para explicar o paradoxo apresentado pela atropina, os farmacologistas tomaram de empréstimo o fenômeno do excesso de enzima descrito anteriormente neste capítulo para postular a existência de receptores de reserva. Esta emenda da teoria da ocupação diz que, para muitos agonistas, existem mais receptores disponíveis do que o necessário para atingir a resposta máxima. Apesar de a atropina bloquear completamente a ligação da ACh em alguns receptores, uma quantidade suficiente permanece para produzir o efeito máximo, embora seja necessária uma concentração mais alta de agonista. Como se pode prever, a inibição competitiva obtida com uma dose convencional de um antagonista como a atropina gradualmente adquire as características de um bloqueio não competitivo, à medida que doses mais altas do antagonista depletam o *pool* de receptores de reserva.

Outra observação que não se ajusta à teoria da ocupação clássica é o achado de que vários ligantes para o mesmo receptor podem comportar-se como agonistas plenos em um tecido, mas não em outro que expresse o mesmo receptor. Os agonistas α-adrenérgicos norepinefrina e oximetazolina possuem potências e efeitos máximos basicamente idênticos sobre a contração do músculo anococcígeo do rato. No canal deferente, a norepinefrina continua sendo um agonista pleno, apesar de possuir menor potência, enquanto a oximetazolina diminui em potência e efeito máximo para tornar-se um agonista parcial fraco.[15]

Esses dois casos fornecem somente um exemplo das complexidades que podem surgir em função do abismo que costuma existir entre a ligação de um fármaco ao seu receptor e o desenvolvimento de um efeito biológico. Mesmo quando os pressupostos básicos da teoria da ocupação aplicam-se à ação inicial de um fármaco, em geral, passam a não se aplicarem a um efeito observado que está distanciado da ligação do fármaco por alguns eventos intermediários e onde a magnitude do efeito farmacológico tem uma relação complexa com o grau de ocupação do receptor. Uma linha de pensamento útil para conciliar esses achados com a teoria da ocupação clássica é considerar a ligação do fármaco ao seu receptor como um estímulo inicial, que é traduzido pelo tecido afetado em uma resposta, conforme ilustrado pela seguinte equação:[14]

$$\text{Resposta} = f\left[\frac{\varepsilon \times R_t \times [F]}{K_D + [F]}\right]$$

Aqui, o "efeito" da teoria da ocupação clássica (Equação na pág. 9) é representado pelo estímulo (entre colchetes), e a atividade intrínseca foi substituída pelo produto da eficácia intrínseca (ε) pelo número total de receptores disponíveis para ligação com o fármaco (R_t). A função *f* liga o estímulo à resposta. A eficácia intrínseca refere-se ao número de receptores que devem ser ativados para levar à resposta máxima. Um fármaco com alta eficácia precisa estimular somente uma pequena porcentagem de receptores, enquanto um fármaco com eficácia menor (mas ainda considerado um agonista pleno) precisa ativar uma proporção maior. No caso de um agonista parcial, existe um número insuficiente de receptores para produzir resposta máxima, mesmo quando totalmente ocupados.

Como os agonistas plenos podem diferir em eficácia e em afinidade pelo receptor, diferenças nas potências dos fármacos, como A e B na Figura 1-8, não podem ser explicadas simplesmente pelas diferenças de afinidade pelo receptor. Curvas semelhantes às da Figura 1-8 podem ser geradas por fármacos que diferem um do outro somente em eficácia intrínseca, sendo, então, um erro grosseiro calcular constantes de afinidade de acordo com a teoria da ocupação clássica.

A Figura 1-10 apresenta a influência do acoplamento estímulo-resposta de três fármacos que possuem constantes de dissociação idênticas (K_D) para o mesmo receptor, mas diferem significativamente quanto à eficácia intrínseca. Em um sistema altamente acoplado (Tecido 1), todos os três fármacos comportam-se essencialmente como agonistas plenos. Em sistemas com acoplamento menos eficiente (Tecidos 2 e 3), os fármacos B e C revelam-se como agonistas parciais. Finalmente, em um sistema com acoplamento ineficiente (Tecido 4), o fármaco A permanece como agonista pleno, o fármaco B é um agonista parcial fraco e o fármaco C não exibe nenhum efeito agonista, mas, ao contrário, comporta-se como um antagonista competitivo puro. O tamoxifeno, que é um modulador seletivo do receptor de estrógenos, ilustra como as diferenças nos elementos de resposta do tecido podem alterar em muito a atividade farmacológica. O tamoxifeno comporta-se como agonista pleno do receptor de estrógeno em alguns tecidos (p. ex., útero de camundonga), agonista parcial em outros (p. ex., útero de rata) e como antagonista competitivo em outros ainda (p. ex., hipófise de rato e de camundongo). A Figura 1-10 ajuda a entender essas diversas respostas ao tamoxifeno.[18] Clinicamente, os moduladores seletivos dos receptores de estrógeno são utilizados para bloquear esses receptores em câncer de mama, e para estimulá-los no tratamento da osteoporose.

Uma complicação adicional na descrição do acoplamento do estímulo-resposta vem de observações dando conta que a eficácia intrínseca de um agonista pode não ser um atributo inerente, invariável, em relação a determinado receptor.[23] Em vez disso, parece que um agonista pode exibir maior eficácia do que outro com respeito a certo receptor em um tecido, mas ser menos eficaz para provocar uma resposta farmacológica quando estimula o mesmo receptor em outro tecido que expressa um sistema de resposta diferente. Uma explicação para esse fenômeno é que os dois agonistas produzem versões diferentes do receptor ativo, que são ativas de forma desigual para estimular os sistemas de resposta expressos nos dois tecidos.

Os antagonistas competitivos sempre atuam em sistemas estímulo-resposta diminuindo a afinidade aparente de um agonista por seu receptor, sem alterar o efeito máximo que o agonista pode gerar. Entretanto, os antagonistas não competitivos podem apresentar diferentes padrões de ação na dependência da função de acoplamento. A Figura 1-11 apresenta a influência do aumento das concentrações de um antagonista não competitivo em um sistema estímulo-resposta altamente acoplado. Conforme anteriormente descrito para a atropina, baixas concentrações do antagonista causam um deslocamento para a direita da curva dose-resposta do agonista, enquanto concentrações mais altas também diminuem o efeito máximo. Para antagonistas não competitivos que atuam essencialmente removendo receptores do sistema (isto é, reduzem R_t na Equação apresentada anteriormente) por associação irreversível com o sítio de ligação do ligante, é possível obter-se uma perda completa do efeito do fármaco pela administração de antagonista suficiente. Para moduladores que reduzem a eficácia intrínseca (isto é, reduzem ε na Equação apresentada anteriormente) a algum valor diferente de zero por meio de mecanismo alostérico, pode ficar preservada alguma atividade agonista em sistemas altamente acoplados mesmo com doses maciças do agente, mas é completamente perdida em sistemas fracamente acoplados.

Diversidade de Receptores

Além do fato de que as resposta farmacológicas em geral relacionam-se de forma não linear com a ocupação do receptor, existem situações nas quais os receptores para um fármaco não são idênticos uns aos outros. Um assunto recorrente na elucidação do sistema nervoso autônomo tem sido a divisão das classes de receptores em uma crescente lista de subtipos com diferentes sensibilidades aos fármacos. Parte da explicação para a farmacologia incomum do tamoxifeno adveio da descoberta de que existem dois tipos de receptores de estrógeno em diversos tecidos que respondem ao agente de forma distinta.[18] Podem haver até diferenças individuais na estrutura do receptor, com base em mutações pontuais simples. Um exemplo importante são os numerosos polimorfismos de um único nucleotídeo identificados para o receptor β_2-adrenérgico, que podem alterar a resposta a fármacos em doenças como a asma brônquica.[21] Com o desenvolvimento de técnicas mais refinadas para o estudo das interações fármaco-receptor, é possível que diferenças sutis na configuração, ou na localização em membrana, ou ambas, sejam encontradas para desmentir amplamente o pressuposto de que todos os receptores são idênticos e igualmente acessíveis a fármacos.

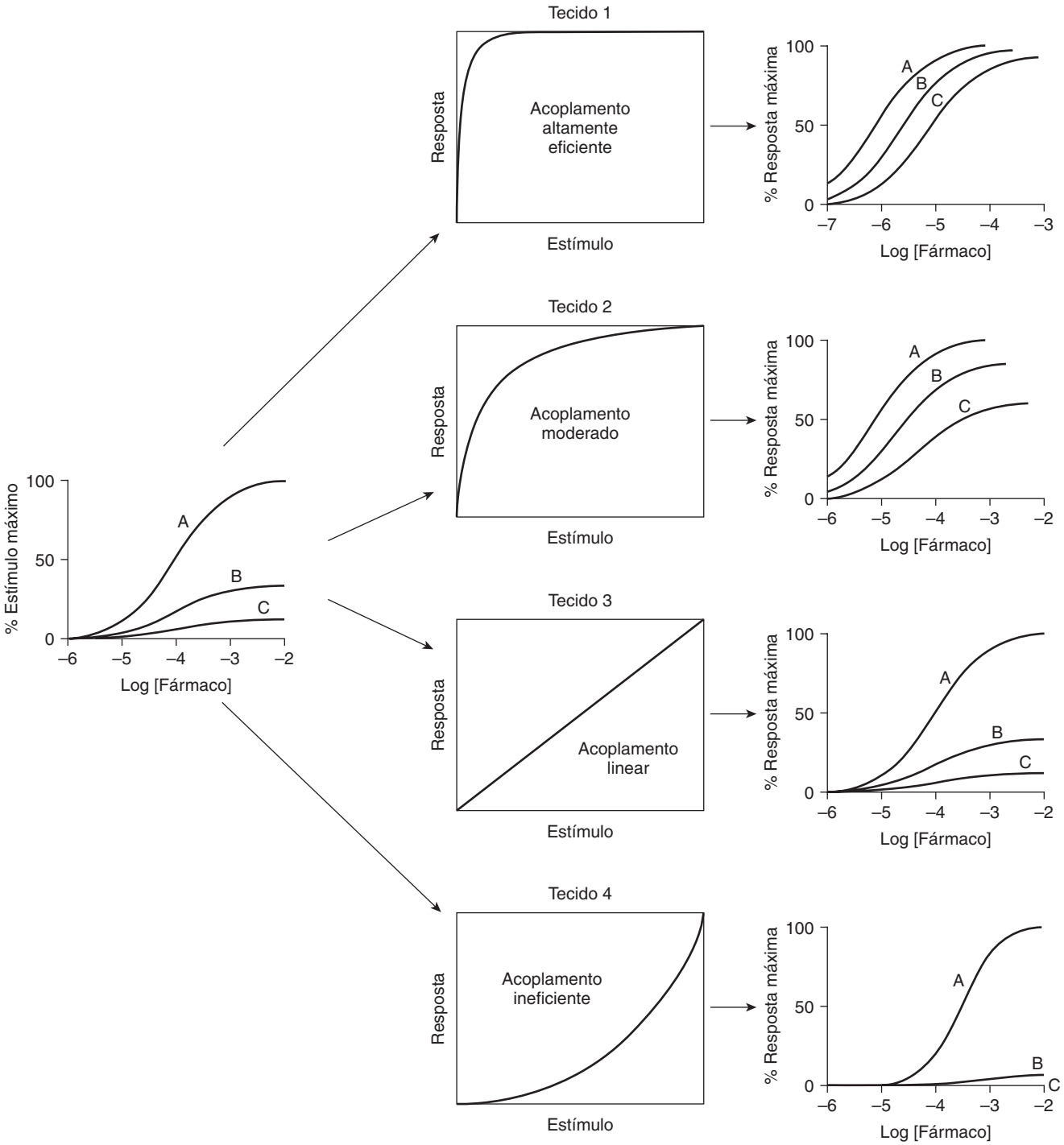


FIGURA **1-10** Acoplamento estímulo-resposta. *Esquerda*, curvas dose-estímulo (representando o efeito inicial da ligação ao receptor) para três fármacos com afinidades idênticas pelo receptor, mas diferindo sequencialmente em eficácia relativa por um fator de 3 (A>B>C). *Centro*, acoplamento tecido-dependente entre o estímulo inicial e a resposta evocada em quatro tecidos diferentes. *À direita*, curvas dose-resposta para os três fármacos em cada tecido. Observe que a abscissa para o *Tecido 1* é diferente, refletindo o aumento da potência dos fármacos em um sistema estímulo-resposta altamente acoplado. (Adaptado de Ross EM, Kenakin TP: Pharmacodynamics: mechanisms of drug action and the relationship between drug concentration and effect. In Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 10, New York, 2001, Mc Graw-Hill.)

Receptores com Múltiplos Sítios de Ligação

O isolamento do receptor nicotínico da ACh, anteriormente mencionado, mostra uma importante exceção ao pressuposto pela teoria da ocupação de que uma única molécula de fármaco liga-se a um único receptor. Para ativar o receptor nicotínico, duas moléculas de ACh devem ligar-se ao mesmo tempo, apesar de esta ligação ser em sítios diferentes da molécula.[12] Existem evidências sugerindo que ocorre cooperatividade positiva (a ligação de uma molécula de ACh melhora a ligação da segunda). Não é rara a necessidade de mais de um agonista para ligar-se ao receptor para que possa produzir-se a resposta; outros canais iônicos controlados por ligante normalmente compartilham essa característica, como o receptor de insulina e diversos receptores que precisam dimerizar-se para se tornarem ativos (p. ex., receptores de estrógenos).[8,24]

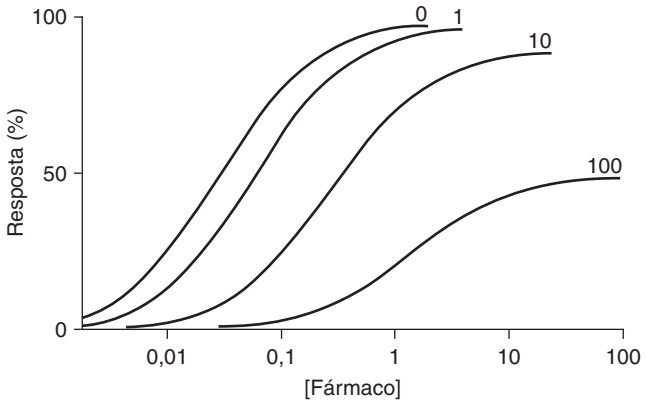


FIGURA **1-11** Antagonismo não competitivo em um sistema estímulo-resposta altamente acoplado. A concentração relativa do antagonista não competitivo é mostrada na extremidade direita de cada curva dose-resposta de agonista. Concentrações baixas de antagonista (*1* e *10*) causam um deslocamento à direita na curva dose-resposta do agonista com pouco ou nenhum efeito sobre a resposta máxima induzida pelo agonista. Entretanto, concentrações mais altas (*100*) deprimem de forma crescente a resposta máxima do agonista.

Tolerância Farmacodinâmica

A discussão anterior a respeito das relações dose-resposta baseou-se no pressuposto, frequentemente errôneo, de que a intensidade do efeito farmacológico não é influenciada pela passagem do tempo. A *tolerância farmacodinâmica* é um termo geral para situações nas quais os efeitos do fármaco dissipam-se com o tempo, apesar da presença contínua do agonista em uma concentração fixa. Ao nível do receptor, além do efeito primário do fármaco, com frequência entram em ação diversos processos que subsequentemente limitam as respostas farmacológicas. No caso do receptor β-adrenérgico (Fig. 1-12), a fosforilação de aminoácidos específicos constituintes leva à perda da ação do fármaco, um processo denominado *dessensibilização*.[3] O efeito é temporário, e a remoção do agonista por um determinado intervalo restabelece a resposta do tecido à ativação do receptor. Pode ocorrer também uma perda mais duradoura do efeito farmacológico, conhecida como *downregulation*. Nesse processo, os receptores ligados à membrana são internalizados pela célula, onde podem ser sequestrados para futuro uso ou destruídos por enzimas lisossômicas. A tolerância farmacodinâmica também pode ocorrer independentemente de qualquer alteração no receptor do fármaco ou no sistema estímulo-resposta. Como ilustração desse ponto, considere um fármaco que aumenta a pressão arterial por causar vasoconstrição em determinados leitos vasculares. Em resposta ao efeito hipertensor do fármaco, entram em ação diversos reflexos cardiovasculares, que tendem a reduzir a pressão sanguínea, incluindo ativação do sistema nervoso parassimpático, o que leva à bradicardia. O acúmulo de lactato e outros metabólitos nos tecidos afetados também limita a vasoconstrição. Por fim, outras alterações, como a diminuição da retenção de sal e água, podem reduzir ainda mais as respostas ao fármaco. Esses e outros mecanismos de tolerância farmacológica estão descritos mais detalhadamente no Capítulo 3.

MODELO DE MÚLTIPLOS ESTADOS DA AÇÃO DOS FÁRMACOS

Como mencionou-se na discussão sobre a seleção conformacional, os receptores podem existir constitutivamente em mais de uma conformação. De acordo com o modelo de múltiplos estados da ação dos fármacos, essas formas de receptores estão em equilíbrio, e os fármacos atuam alterando suas distribuições relativas.[16] A Figura 1-13 ilustra uma versão simples de dois estados, na qual o receptor pode existir em uma configuração ativa ou inativa. Nesse modelo, os agonistas plenos e parciais aumentam a proporção de receptores que existem no estado ativo. O modelo não faz distinção entre os agonistas cuja ligação tende a forçar uma alteração conformacional no receptor para a forma ativa, e os agonistas que se ligam preferencialmente aos receptores ativos, estabilizando sua configuração e alterando seu número por meio da lei de ação das massas. Fármacos com alta eficácia produzem as maiores proporções de espécies ativas para inativas. A ligação de um agonista parcial produz forma ativa insuficiente para alcançar a resposta máxima (Fig. 1-14). Os antagonistas competitivos associam-se aos receptores qualquer que seja seu estado conformacional, e sem influenciá-lo. Causando redução do número total de receptores disponíveis, os antagonistas não competitivos reduziriam a propriedade da ligação do agonista de aumentar o número de receptores no estado ativo. Os inibidores alostéricos apresentariam partes de uma ou ambas as formas de antagonismo.

Fornecer uma solução física para as diferenças de eficácia entre congêneres, e propor um mecanismo simples para a resposta farmacológica desencadeada pela ligação do fármaco são os principais atrativos do modelo de múltiplos estados.Ele também apresenta uma excelente explicação para os fármacos conhecidos como *agonistas inversos*. Um agonista inverso causa um efeito oposto ao do agonista, diferentemente do antagonista competitivo, que simplesmente boqueia o agonista (ou agonista inverso), mas não possui efeito inerente por si só. Em uma via tonicamente ativa, um fármaco que se liga preferencialmente à configuração inativa, ou induz sua formação, comporta-se como um agonista inverso. Esses agentes (p. ex., a β-carbolina) foram descritos para o receptor de benzodiazepínicos. Em contraste com os benzodiazepínicos sedativos como o diazepam, esses fármacos experimentais causam ansiedade e alerta do SNC. O flumazenil, um antagonista competitivo do receptor de benzodiazepínicos, reverte os efeitos dos agonistas e dos agonistas inversos.[10] Exemplos adicionais de agonismo inverso foram demonstrados para diversos receptores acoplados à proteína G superexpressos em células experimentalmente ou após transformação neoplásica. A inibição de oncogenes constitutivamente ativos por agonistas inversos pode constituir uma nova estratégia para a quimioterapia do câncer.

A capacidade de acomodar a dessensibilização e ações farmacológicas tempo-dependentes de agentes como a nicotina é a vantagem final do modelo de múltiplos estados. Este composto exibe um perfil farmacológico complexo. Inicialmente, este alcaloide natural atua como um agonista: estimula receptores de ACh em gânglios autônomos e no músculo esquelético. Entretanto, a estimulação é temporária e, em questão de minutos, a ação da nicotina passa da estimulação para um antagonismo. Esta metamorfose pode ser explicada adequadamente pela pressuposição de que existe uma terceira configuração (ou "dessensibilizada") do receptor, para a qual os receptores ativos vão sendo lentamente convertidos e a partir da qual, ainda mais lentamente, recuperam-se. Pelo fato de aumentar a proporção dos receptores ativos, a nicotina causa uma estimulação inicial e, subsequentemente, uma prolongada perda da atividade, à medida que os receptores são progressivamente presos no estado dessensibilizado.

AÇÕES FARMACOLÓGICAS INDEPENDENTES DE RECEPTOR

Nenhuma descrição da ação do fármaco estaria completa sem uma discussão sobre os agentes que exercem seus efeitos farmacológicos por meio de mecanismos independentes de receptores. À parte o fato de esses fármacos atuarem sem o recurso de receptores intermediários, não existem traços comuns que possam servir de ligação para esta miscelânea de compostos. Mostrou-se também ser impossível obter uma descrição quantitativa das respostas a esses fármacos como para aquelas dos agentes com resposta baseada em receptores. A própria diversidade desses fármacos impede qualquer correlação unificada entre dose e efeito. Contudo, as curvas contração-efeito obtidas com esses compostos muitas vezes são semelhantes às discutidas previamente, e a eles também aplicam-se os conceitos gerais, como potência e eficácia. Para facilitar a discussão, esses fármacos são agrupados arbitrariamente

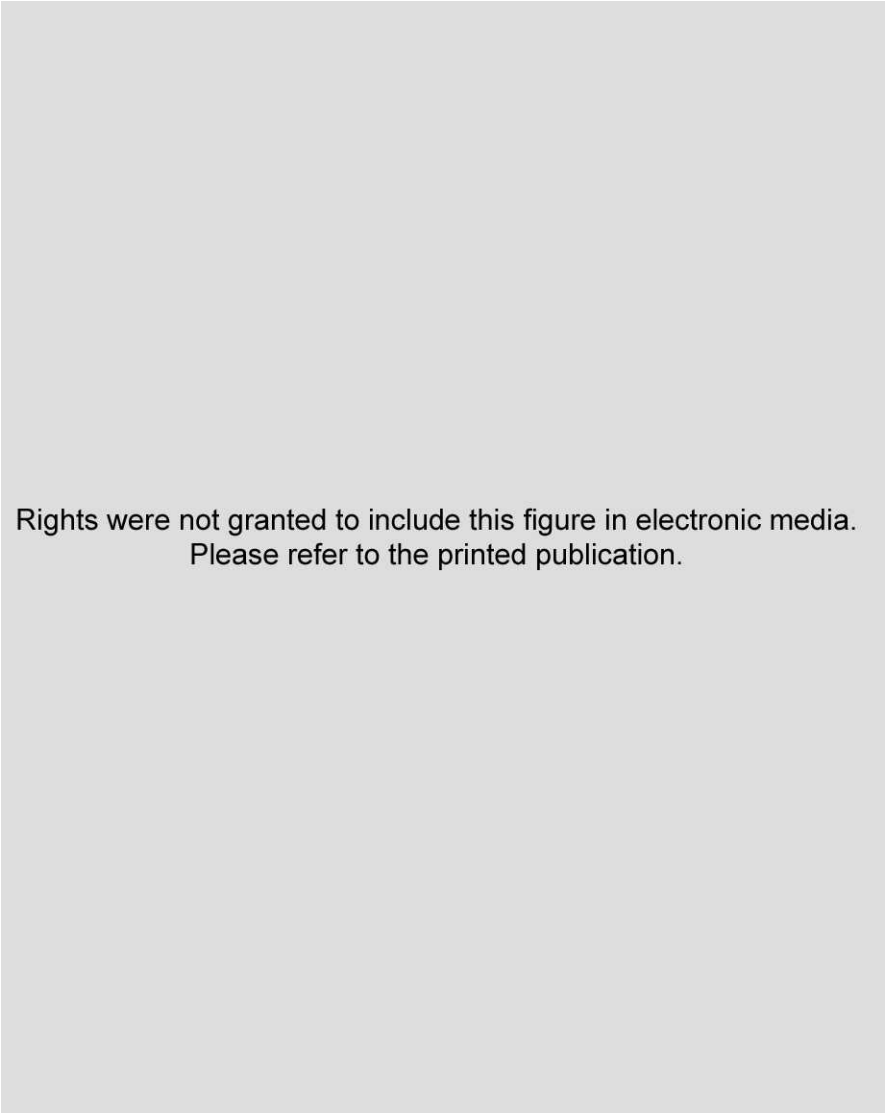


FIGURA **1-12** Dessensibilização rápida e *downregulation* a longo prazo do receptor β-adrenérgico. **A**, Resposta a um agonista do receptor β (ordenada) *versus* tempo (abscissa). As barras sombreadas indicam exposição temporal a uma concentração constante de agonista. A quebra no eixo do tempo indica passagem de tempo na ausência do agonista. Dessensibilização refere-se à redução da produção de AMPc após alguns minutos na presença mantida de agonista. Observa-se recuperação da resposta após um breve período (normalmente vários minutos adicionais em ausência do agonista). **B**, Fosforilação, induzida por agonista, efetuada por uma quinase de receptor acoplado à proteína G (*GRK*) de grupamentos hidroxila (—*OH*) do terminal carboxi do receptor β-adrenérgico. Esta fosforilação induz a ligação de β-arrestina (β-arr), uma proteína que impede que o receptor interaja com a proteína G_s. A remoção do agonista por um curto período (p. ex., alguns minutos) permite a dissociação da β-arr, remoção do fosfato (Ⓟ) do receptor pela fosfatase (*P'ase*) e recuperação da responsividade normal do receptor ao agonista. **C**, Endocitose induzida pelo agonista e trânsito endocítico de receptores pela membrana. A β-arrestina promove a ligação do receptor com uma estrutura endocitótica na membrana plasmática denominada depressão revestida. Após exposição a um agonista por um curto período, os receptores primeiramente sofrem desfosforilação pela P'ase e reciclagem, promovendo rápida recuperação da responsividade à sinalização. Após exposição ao agonista por períodos mais prolongados, os receptores que sofreram endocitose são degradados pelos lisossomos, promovendo o processo de *downregulation* do receptor. (Conforme Bourne HR, von Zastrow M: Drug receptors and pharmacodynamics. In Katzung BG: *Basic and clinical pharmacology*, Ed 10, New York, 2007, Mc Graw-Hill Professional.)

em três categorias: agentes quimicamente reativos, agentes fisicamente ativos e falsos constituintes bioquímicos.

Agentes Quimicamente Reativos

Os fármacos quimicamente reativos compreendem uma ampla variedade de compostos, sendo que alguns deles interagem com pequenas moléculas ou íons, enquanto outros atacam proteínas e outras macromoléculas. Os antiácidos gástricos e os quelantes de íons metálicos são dois tipos de fármacos que se combinam com substâncias inorgânicas no organismo. De particular interesse para a Odontologia são os fluoretos sistêmicos e tópicos empregados para aumentar a resistência dos dentes contra cáries. Também é de interesse o dimercaprol, um agente quelante capaz de formar complexos de coordenação com mercúrio e outros metais pesados. Os fármacos que afetam macromoléculas incluem a maioria dos germicidas e os agentes antineoplásicos alquilantes. As soluções de hipoclorito de sódio têm ação antisséptica e facilitam o desbridamento do canal radicular durante o tratamento endodôntico, em função da liberação de ácido hipocloroso, um potente agente químico que desorganiza material biológico. Em geral, esses compostos podem ser facilmente distinguidos daqueles cuja ação é mediada por receptores. Com exceção de certos agentes quelantes, eles não possuem especificidade e podem reagir individualmente com várias substâncias, orgânicas ou outras. Pequenas modificações

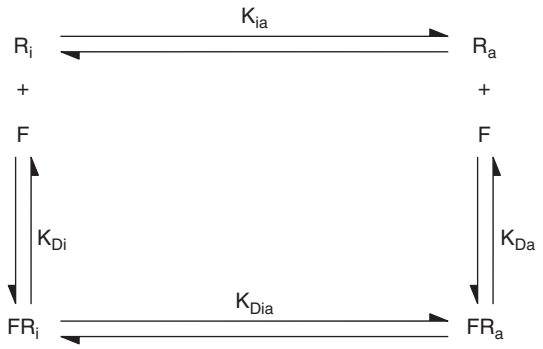


FIGURA **1-13** Modelo de dois estados da interação fármaco-receptor. O receptor pode existir em um estado ativo (R_a) ou inativo (R_i), como determinado pela constante de equilíbrio K_{ia}. A não ser que o receptor medeie um processo tonicamente ativo, a K_{ia} favorece muito mais a forma inativa. Os fármacos (*F*) podem ligar-se a R_a, R_i, ou ambos. A ligação com um agonista altera a proporção de receptores ativos (R_a + FR_a) para inativos (R_i + FR_i).

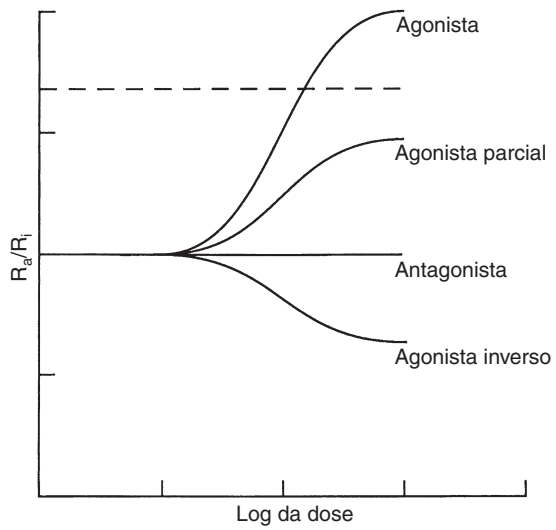


FIGURA **1-14** Relações dose-efeito de acordo com o modelo de dois estados. Neste exemplo está representado um processo tonicamente ativo. Os agonistas plenos podem aumentar a proporção de receptores ativos para inativos (R_a/R_i), acima daquela que causa o efeito máximo (*linha tracejada*). Os agonistas parciais também aumentam a proporção, mas a um grau máximo inferior. Os antagonistas ligam-se sem modificar a relação R_a/R_i existente. Já os agonistas inversos têm efeito oposto por causarem redução da relação R_a/R_i e inibirem uma via normalmente ativa. Neste exemplo, assume-se que todos os fármacos possuam a mesma afinidade para o receptor.

estruturais normalmente não influenciam a atividade do fármaco. Finalmente, as reações desses fármacos dependem essencialmente de ligações covalentes ou iônicas fortes, e em geral independem de interações hidrofóbicas ou eletrostáticas fracas.

Agentes Fisicamente Ativos

Os agentes fisicamente ativos, em contraste, costumam ser úteis na terapêutica, porque são quimicamente inertes e podem ser usados com segurança em função de suas propriedades coligativas. O sulfato de magnésio é um catártico eficaz porque não é absorvido a partir do trato gastrintestinal e exerce efeito osmótico, causando retenção de grandes quantidades de água na luz do intestino. O cólon fica distendido e é estimulado a produzir contrações peristálticas. Por meio de mecanismo osmótico semelhante, o manitol contribui na reversão do edema cerebral em pacientes com traumatismo craniano. O peróxido de hidrogênio apresenta um mecanismo físico completamente dissimilar. Apesar de altamente reativo, o peróxido de hidrogênio é útil na limpeza de feridas em função de sua ação efervescente. A liberação de bolhas de gás promove a remoção física de debris de tecidos lesionados.

Em geral, os agentes fisicamente ativos exibem uma surpreendente falta de especificidade estrutural. Para muitos deles, os principais requisitos para atividade parece ser uma certa inatividade farmacológica combinada com a possibilidade de administração em altas concentrações (em comparação com a maioria dos outros fármacos), sem causar toxicidade indesejável.

Falsos Constituintes Bioquímicos

Estes simulacros de constituintes bioquímicos assemelham-se aos fármacos antimetabólitos quanto ao fato de serem análogos artificiais de substratos naturais. Tais agentes precisam preencher os mesmos rígidos requisitos estruturais que os fármacos cuja ação está baseada em receptores. Entretanto, os simulacros não inibem enzimas; em vez disso, são incorporados pela célula em macromoléculas específicas. Os efeitos resultantes decorrem da alteração da atividade biológica por parte das macromoléculas afetadas, ou do aumento na suscetibilidade de destruição. A citarabina, um análogo 2'-desoxicitidínico, é representativa deste grupo. Quando incorporada ao DNA da célula, a citarabina inibe as funções reparadoras e replicativas da DNA polimerase. As células afetadas podem sofrer apoptose ou diferenciação terminal. Os agentes desse tipo são utilizados terapeuticamente no tratamento de algumas neoplasias e infecções microbianas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ariëns EJ, Simonis AM, van Rossum JM: Drug-receptor interactions: interaction of one or more drugs with one receptor system. In Ariëns EJ, editor: *Molecular pharmacology: mode of action of biologically active compounds*, New York, 1964, Academic Press.
2. Bhattacharya S, Hall SE, Li H, et al: Ligand-stabilized conformational states of human β2 adrenergic receptor: insight into G-protein-coupled receptor activation, *Biophys J* 94:2027-2042, 2008.
3. Bourne HR, von Zastrow M: Drug receptors and pharmacodynamics. In Katzung BG, editor: *Basic and clinical pharmacology*, ed 10, New York, 2007, McGraw-Hill Professional.
4. Deuel TF: Polypeptide growth factors: roles in normal and abnormal cell growth, *Annu Rev Cell Biol* 3:443-492, 1987.
5. Dougherty DA: Cation-π interactions in chemistry and biology: a new view of benzene, Phe, Tyr, and Trp, *Science* 271:163-168, 1996.
6. Ellis J, Warburton P, Donnelly D, et al: Conformational induction is the key process for activation of the AT1 receptor, *Biochem Pharmacol* 71:464-471, 2006.
7. Franks NP: General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal, *Nat Rev Neurosci* 9:370-386, 2008.
8. Germain P, Staels B, Dacquet C, et al: Overview of nomenclature of nuclear receptors, *Pharmacol Rev* 58:685-704, 2006.
9. Gilman AG: G proteins: transducers of receptor-generated signals, *Annu Rev Biochem* 56:615-649, 1987.
10. Haefely WE: The benzodiazepine receptor and its clinically useful ligands, *Clin Neuropharmacol* 9(suppl 4):398-400, 1986.
11. Hanson MA, Stevens RC: Discovery of new GPCR biology: one receptor structure at a time, *Structure* 17:8-14, 2009.
12. Karlin A, Cox RN, Dipaola M, et al: Functional domains of the nicotinic acetylcholine receptor, *Ann N Y Acad Sci* 463:53-69, 1986.
13. Kenakin T: Allosteric modulators: the new general of receptor antagonist, *Mol Interv* 4:222-229, 2004.
14. Kenakin T: Efficacy: molecular mechanisms and operational methods of measurement. In Kenakin T, Angus JA, editors: *The pharmacology of functional, biochemical, and recombinant receptor systems. Handbook of experimental pharmacology*, vol 148, Berlin, 2000, Springer-Verlag.
15. Kenakin TP: The relative contribution of affinity and efficacy to agonist activity: organ selectivity of noradrenaline and oxymetazoline with reference to the classification of drug receptors, *Br J Pharmacol* 81:131-143, 1984.
16. Mackay D: A critical survey of receptor theories of drug action. In van Rossum JM, editor: *Kinetics of drug action. Handbook of experimental pharmacology*, vol 47, Berlin, 1977, Springer-Verlag.
17. Maren TH: The relation between enzyme inhibition and physiological response in the carbonic anhydrase system, *J Pharmacol Exp Ther* 139:140-153, 1963.

18. McDonnell DP, Wijayaratne A, Chang CY, et al: Elucidation of the molecular mechanism of action of selective estrogen receptor modulators, *Am J Cardiol* 90:35F-43F, 2002.
19. Ruffolo RR Jr, Nichols AJ, Stadel JM, et al: Structure and function of α-adrenoceptors, *Pharmacol Rev* 43:475-505, 1991.
20. Surks MI, Oppenheimer JH: Concentration of l-thyroxine and l-triiodothyronine specifically bound to nuclear receptors in rat liver and kidney: quantitative evidence favoring a major role of T3 in thyroid hormone action, *J Clin Invest* 60:555-562, 1977.
21. Taylor DR, Kennedy MA: Genetic variation of the β2-adrenoceptor: its functional and clinical importance in bronchial asthma, *Am J Pharmacogenomics* 1:165-174, 2001.
22. Unwin N: Refined structure of the nicotinic acetylcholine receptor at 4 Å resolution, *J Mol Biol* 346:967-989, 2005.
23. Urban JD, Clarke WP, von Zasrow M, et al: Functional selectivity and classical concepts of quantitative pharmacology, *J Pharmacol Exp Ther* 320:1-13, 2007.
24. Virkamäki A, Ueki K, Kahn CR: Protein-protein interaction in insulin signaling and the molecular mechanisms of insulin resistance, *J Clin Invest* 103:931-943, 1999.

BIBLIOGRAFIA

Bourne HR, von Zastrow M: Drug receptors and pharmacodynamics. In Katzung BG: *Basic and clinical pharmacology*, ed 10, New York, 2007, McGraw-Hill Professional.

Buxton ILO: Pharmacokinetics and pharmacodynamics: the dynamics of drug absorption, distribution, action, and elimination. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics,* ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.

Derendorf H, Hochhaus G, editors: *Handbook of pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation*, Boca Raton, FL, 1995, CRC Press.

Kenakin T, Angus JA, editors: *The pharmacology of functional, biochemical, and recombinant receptor systems. Handbook of experimental pharmacology*, vol 148, Berlin, 2000, Springer-Verlag.

Pratt WB, Taylor P, editors: *Principles of drug action: the basis of pharmacology*, ed 3, New York, 1990, Churchill Livingstone.

CAPÍTULO 2

Farmacocinética: Absorção, Distribuição e Destino dos Fármacos

JOHN A. YAGIELA

Quando a magnitude do efeito farmacológico de um composto é quantificada em função da dose, a pressuposição implícita é que a concentração do fármaco nas imediações do sítio de ação mantém relação linear com a quantidade administrada. Apesar de esta premissa poder ser perfeitamente aplicada a um ensaio *in vitro*, ela ignora os fatores temporais que modificam os efeitos dos fármacos *in vivo*. As concentrações do fármaco raramente são estáticas; elas aumentam e diminuem conforme a atuação dos processos de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação. Este capítulo estuda esses processos (Fig. 2-1) e como eles influenciam sobre a passagem de fármacos pelo organismo.

PASSAGEM DE FÁRMACOS POR MEMBRANAS

Para que um fármaco seja absorvido, alcance seu sítio de ação, e finalmente seja eliminado, ele deve atravessar uma ou mais barreiras que são as membranas biológicas. Essas membranas podem ser uma membrana plasmática única ou constituir uma camada de células intimamente empacotadas. Como tais barreiras a fármacos comportam-se de forma semelhante, a membrana celular pode servir como um modelo de todas. Ela é composta por uma lâmina bimolecular de lipídeos (primariamente fosfolipídeos e colesterol) intercalada com proteínas que se estendem além da fase lipídica da membrana (Fig. 2-2).[8,51] A presença de moléculas de proteína permeando toda a espessura da membrana fornece a ligação necessária entre o ambiente extracelular e o interior da célula, o que está de acordo com o conceito de que a ativação do receptor ligado à membrana na face externa da célula por parte do fármaco pode ser diretamente traduzida em uma resposta intracelular. Proteínas transmembrana específicas podem constituir também vias importantes para a captação e a extrusão de fármacos.

Difusão Passiva

A passagem de fármacos por membranas biológicas pode envolver diversos mecanismos diferentes. Entre eles, a difusão passiva é o mais comum. A característica que a define difusão é o fato de o fármaco atravessar a membrana a favor do seu gradiente eletroquímico.

Difusão simples

Os estudos de Overton e Meyer há mais de um século mostraram que a membrana celular comporta-se essencialmente como uma barreira lipídica. Conforme demonstrado por Collander (Fig. 2-3), a taxa de transferência de não eletrólitos pela membrana é diretamente proporcional ao coeficiente de partição óleo/água. Vale ressaltar que o coeficiente de partição é uma medida da solubilidade relativa de um agente em um solvente oleoso, como óleo de oliva ou octanol, *versus* sua solubilidade em água. Um fármaco com alto coeficiente de partição (isto é, um fármaco *lipofílico*) penetra facilmente na fase lipídica da membrana e progride a favor do seu gradiente de concentração para a fase aquosa do outro lado. Assim, mais moléculas estarão aptas para atravessar a membrana e continuar o processo de transferência. Com compostos pouco lipossolúveis, entretanto, o número de moléculas que atravessam a membrana por unidade de tempo é pequeno, e a velocidade de passagem é mais lenta.

A ausência de carga iônica é um fator de suma importância que favorece a lipossolubilidade. Os fármacos com carga fixa, como os que contêm um átomo de nitrogênio quaternário, ou não passam por membranas ou as permeiam lentamente. O motivo para a solubilidade relativa de moléculas não iônicas em lipídeos relaciona-se com sua exclusão do meio polar. Em consequência da tendência de espécies carregadas de orientar moléculas polares, íons simples e moléculas carregadas ficam estabilizados em água pelas camadas de hidratação que os circundam. Esse processo exclui as substâncias apolares, e a segregação resultante faz com que elas coalesçam de forma análoga à formação de gotículas de óleo na superfície da água. A expressão *ligação hidrofóbica*, introduzida no Capítulo 1, refere-se à tendência de as moléculas insolúveis em água movimentarem-se em conjunto. Este comportamento é responsável pela tendência preferencial que fármacos lipossolúveis apresentam de penetrarem nas membranas celulares através dos componentes lipídicos. Em função de sua interação com a água, os compostos ionizados estabilizam-se de modo que sua movimentação dentro de uma fase lipídica fica muito restringida. Muitos agentes terapêuticos são eletrólitos fracos, e dependendo do pH do ambiente aquoso, podem estar nas formas ionizada ou neutra. Como as moléculas carregadas invadem membranas com dificuldade considerável, a velocidade do movimento desses fármacos é governada pelo coeficiente de partição das espécies neutras e pelo grau de ionização. Conforme ilustrado na Figura 2-4, condições ácidas favorecem o transporte de ácidos fracos e o oposto é verdadeiro para compostos básicos.

O mesmo conceito de interação com a água utilizado para explicar a solubilidade aquosa de íons também se aplica a muitas moléculas não iônicas. Apesar de hidrocarbonetos alifáticos e aromáticos não substituídos possuírem pouca ou nenhuma tendência de reagir com a água, a afinidade por moléculas de água não fica restrita a estruturas com uma carga formal. Os resíduos orgânicos que possuem átomos eletronegativos, como oxigênio, nitrogênio e enxofre, podem interagir com água por meio da formação de pontes de hidrogênio e geram certo grau de hidrossolubilidade.

A Figura 2-3 mostra que a lipossolubilidade não é o único fator que influencia a difusão simples de fármacos não carregados através das membranas celulares, mas que o tamanho molecular também é importante. A água, o glicerol e algumas outras moléculas pequenas permeiam muito mais rapidamente do que seria

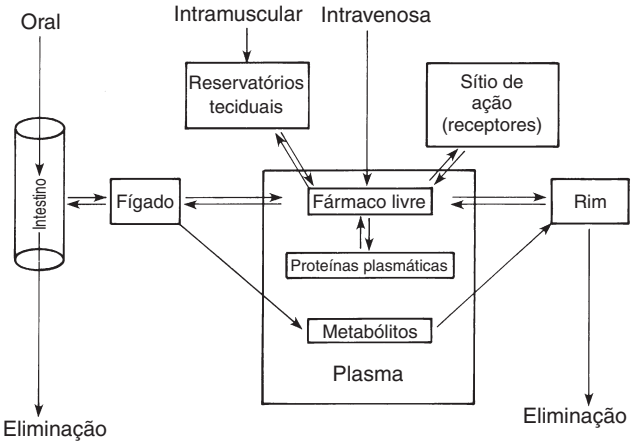


FIGURA **2-1** Esquema das principais vias de absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos. Os compostos administrados por via oral devem passar pelo fígado antes de atingir a circulação sistêmica. A partir da corrente sanguínea, os agentes são distribuídos por todo o organismo e entram em contato com seus respectivos sítios de ação. Os fármacos são filtrados pelos rins e são reabsorvidos somente se forem lipossolúveis. A biotransformação de muitos fármacos ocorre principalmente no fígado, e depois os metabólitos são eliminados na bile ou urina. Alguns agentes eliminados na bile estão sujeitos a reabsorção e podem participar do ciclo êntero-hepático.

previsto com base em seus respectivos coeficientes de partição. A Figura 2-3 também mostra que algumas moléculas orgânicas grandes difundem-se mais lentamente do que o esperado. Não eletrólitos que contêm numerosos grupamentos hidrofóbicos costumam ser tão insolúveis em água que seu trânsito através da interface óleo/água pode ser retardado, apesar do coeficiente de partição favorável.[26] Esse fato sugere que algum grau de hidrossolubilidade é necessário para a difusão passiva transmembrana de fármacos. Independentemente de quão lipossolúvel seja um agente, ele nunca atravessará a membrana se não puder inicialmente dissolver-se no líquido extracelular e ser levado até à estrutura. A benzocaína, um anestésico local ativo quando aplicado diretamente sobre nervos, torna-se ineficaz quando aplicado por via injetável, pois sua insolubilidade em água dificulta significativamente sua difusão a partir do sítio de administração em direção ao seu local de ação na membrana do neurônio. Dentro da membrana, um fármaco com coeficiente de partição extremamente alto pode estar tão solúvel na fase lipídica que, apesar de uma moderada solubilidade em água, sua tendência de se difundir para fora da membrana segundo seu gradiente de concentração é pequena.[38] Uma revisão dos dados clínicos humanos envolvendo mais de 2.400 compostos sugere que a difusão simples será fraca se o fármaco apresentar duas ou mais das seguintes características: (1) mais de cinco grupamentos doadores de ligações-H, (2) mais de cinco grupamentos aceptores de ligações-H, (3) mais de 10 átomos de N e O, (4) peso molecular superior a 500 Da, e (5) coeficiente de partição superior a 10.000:1.[28]

A difusão simples através das paredes capilares merece atenção especial. Além da via transcelular de difusão de fármacos descrita para os agentes lipossolúveis, existe uma via paracelular aquosa, formada por fendas de 10 a 15 nm entre as células endoteliais da maioria dos capilares, que permite a difusão aquosa de fármacos hidrossolúveis entre o plasma e o espaço extracelular. Essa via pode ser utilizada por moléculas hidrofílicas até proteínas pequenas. Cargas negativas fixas ao longo da via de difusão tendem a promover o movimento de macromoléculas carregadas positivamente, ao passo que restringe o movimento das que possuem cargas negativas resultantes.

Além do movimento paracelular de fármacos através dos capilares existe o fluxo de massa da água que se movimenta em relação ao balanço líquido entre as forças hidrostáticas e osmóticas entre os compartimentos vascular e intersticial. Essa transferência resultante de líquido, denominada *convecção*, carrega com ela fármacos dissolvidos e outros solutos. O movimento de convecção da maioria dos fármacos é quantitativamente irrelevante; entretanto, pode ter um papel importante na movimentação de proteínas e de outras macromoléculas que não sofrem filtração pelo endotélio, especialmente em tecidos inflamados. As pequenas quantidades de albumina e outras proteínas plasmáticas que atingem o espaço extracelular (4% por hora, para a albumina) são devolvidas em grande quantidade para a circulação por meio de convecção linfática.

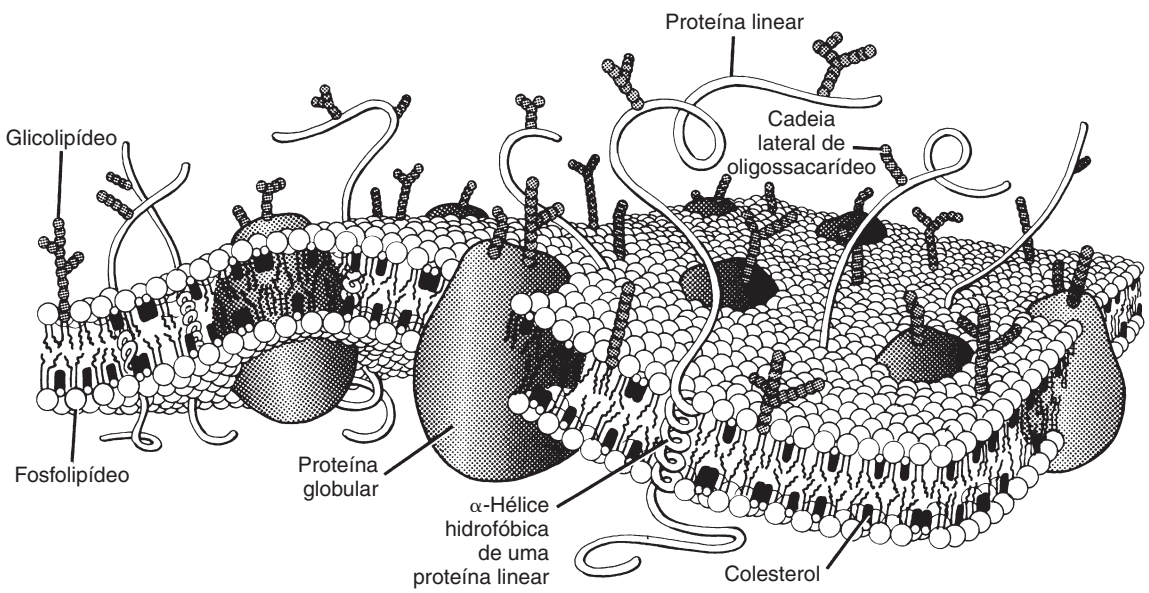


FIGURA **2-2** A membrana plasmática é formada por uma bicamada lipídica, composta por fosfolipídeos e colesterol, e pelas proteínas globulares e lineares, ancoradas dentro da membrana por segmentos de α-hélices, e que se estendem para as superfícies extracelular e citoplasmática ultrapassando a espessura de 40 Å da bicamada. Por clareza, a relação entre lipídeos e proteínas aparece muito maior do que a existente nas membranas naturais. Os componentes glicolipídicos da membrana e os polímeros sacarídicos ligados a proteínas também estão representados. (Redesenhado de Bretscher MS: The molecules of the cell membrane, *Sci Am* 253:100-108, 1985.)

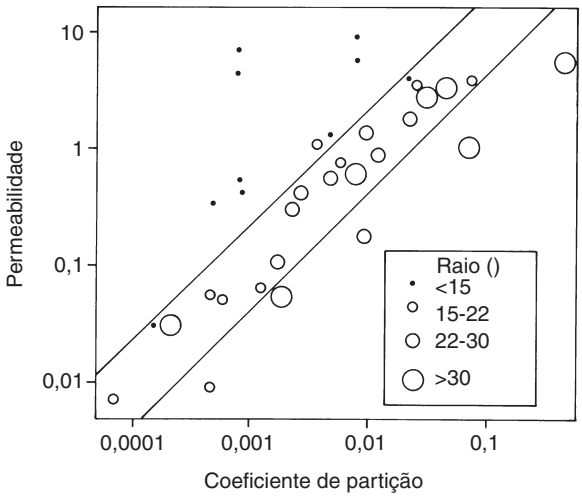


FIGURA **2-3** Correlação entre permeabilidade de membrana e coeficiente de partição óleo (óleo de oliva)/água em C*hara certatophylla*. Cada *círculo* representa um único não eletrólito com raio molecular conforme indicado na legenda. Compostos pequenos permeiam mais rapidamente do que seu coeficiente de partição indicaria, e o inverso é verdadeiro para moléculas grandes. (Adaptado de Collander R: The permeability of plant protoplasts to small molecules, *Physiol Plantarum* 2:300-311, 1949.)

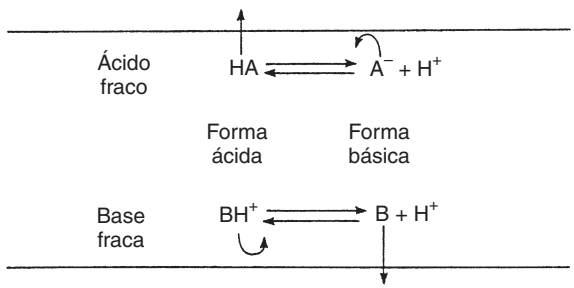


FIGURA **2-4** Penetração de eletrólitos fracos na membrana. As formas não iônicas de fármacos (*HA*, *B*) permeiam as membranas com muito mais eficiência do que as formas carregadas (A^-, BH^+). Condições ácidas deslocam as curvas de dissociação para a esquerda, favorecendo a difusão de ácidos fracos. Um aumento do pH favorece a perda de hidrogênio (H^+) e a difusão de bases fracas.

Difusão facilitada

A água, os eletrólitos pequenos e as moléculas hidrofílicas de importância biológica, em geral, movem-se através das membranas plasmáticas muito mais rapidamente do que seria previsível pela difusão passiva. Nessas circunstâncias, a difusão é facilitada pelas proteínas transmembrana que circundam a bicamada lipídica. O mecanismo mais simples envolve um poro transmembrana, como a aquaporina 1. Descoberta em 1991, a aquaporina 1 é um polipeptídeo de 28 kDa que forma um canal de 3 Å através do qual a água pode entrar ou sair das células. Mais de 10 aquaporinas foram descobertas em tecidos de mamíferos e são especialmente abundantes em células e órgãos envolvidos com movimento transcelular de água: rins, capilares, glândulas secretórias, eritrócitos, plexo coroide, glia, olhos e pulmões.[1,24] Algumas aquaporinas são seletivas somente para a água, aumentando a permeabilidade da membrana por um fator de 10 a 100; outras permitem a passagem de glicerol e de algumas outras moléculas além da água.

O movimento de íons específicos (p. ex., Na^+, K^+ e Ca^{2+}) através da membrana celular é facilitado pela presença de canais transmembrana, como o receptor nicotínico descrito na Figura 1-2, e o canal de Na^+ ilustrado na Figura 16-4. A abertura destes canais controlados (em contraste com as porinas, que estão sempre abertas) é regulada pelo potencial elétrico através da membrana ou pela presença de ligantes específicos, como os neurotransmissores. Quando um canal está aberto, a difusão passiva de um íon capaz de atravessá-lo depende do potencial elétrico através da membrana e do gradiente químico do próprio íon. O aumento do gradiente eletroquímico por manipulação da voltagem através da membrana celular é um método eficaz de aumento do fluxo iônico. Mesmo na ausência de canais iônicos específicos, o transporte de íons fixos e de eletrólitos fracos pelas das barreiras teciduais pode ser facilitado pelo uso apropriado de corrente elétrica (como na iontoforese, que será discutida posteriormente).

Diversas substâncias insolúveis em lipídeos são movidas através das membranas plasmáticas pela formação de complexos com constituintes específicos da membrana, denominados *carreadores*, *carregadores,* ou *transportadores*. Os transportadores são semelhantes aos receptores em muitos aspectos; são proteínas, em geral bem seletivos em relação aos agentes com os quais se combinam, e estão sujeitos a inibição competitiva. Como o número de moléculas transportadoras é finito, a difusão mediada por transportadores pode ser saturada em altas concentrações de fármaco. A família GLUT de transportadores de glicose é representativa de proteínas transportadoras que facilitam o movimento de solutos hidrofílicos pelas membranas celulares. A etapa inicial da difusão facilitada de glicose é sua ligação ao sítio ativo exposto da proteína transportadora. Essa ligação faz com que, consecutivamente, uma barreira ou portão (*"gate")* externo se feche e um interno se abra, liberando a molécula no interior da célula. A perda de glicose faz com que o *gate* interno se feche e o externo se abra, expondo o sítio ativo e completando o ciclo.

Transporte Ativo

O *transporte ativo* é a expressão usada para a transferência de um fármaco, mediada por transportador, contra seu gradiente eletroquímico. Além de apresentar seletividade e saturabilidade, o transporte ativo necessita de gasto de energia e pode ser bloqueado por inibidores do metabolismo celular, além de permitir a absorção eficiente de substâncias vitais para a função celular (e de certos fármacos que se lhes assemelham estruturalmente) e a eliminação seletiva de resíduos e de agentes químicos estranhos, incluindo muitos fármacos. Cerca de 2.000 genes – 7% do genoma humano total – codificam os transportadores e as proteínas associadas. Duas superfamílias de transportadores têm significado especial para a farmacocinética: os transportadores transmembrana dependentes de ATP, denominados transportadores *ATP-binding cassete* (ABC), e os transportadores carreadores de soluto (*solute carriers*, SLC).

Aproximadamente 49 transportadores ABC hidrolisam o trifosfato de adenosina (ATP) para fornecer a energia diretamente necessária para o transporte molecular e são denominados *transportadores ativos primários*. Desses, o representante mais investigado é a glicoproteína-P ("P" referindo-se à alteração da permeabilidade), também conhecida por *proteína-1 de resistência a múltiplos fármacos* (*multidrug resistance protein-1*, MDR-1) e que recebeu a denominação *ABCB1* pelo Human Gene Nomenclature Committee. Originalmente identificada em 1976 por sua capacidade de excluir numerosos fármacos neoplásicos de células mutadas que a superexpressavam, a glicoproteína-P revelou ser uma glicoproteína de 170 kDa composta de duas subunidades em um arranjo cabeça-cauda (Fig. 2-5).[44,48] Cada subunidade contém um domínio transmembrana de seis α-hélices que permeiam a membrana plasmática e contribuem para a formação da bomba em si, e um domínio de ligação de nucleotídeo (também conhecido como o cassete ABC) que hidrolisa ATP para fornecer energia para o transporte. Muitos transportadores ABC são mencionados como sendo "transportadores pela metade", já que consistem somente em uma única subunidade e precisam dimerizar-se para dar origem à bomba ativa. A glicoproteína-P promove preferencialmente a extrusão celular de substâncias hidrofóbicas grandes (300 a 2.000 Da) e moléculas anfifílicas neutras ou carregadas positivamente. Os fármacos transportados incluem diversos agentes antineoplásicos (p. ex., doxorrubicina, vimblastina e paclitaxel), compostos antivirais (p. ex., ritonavir), bloqueadores de canal de Ca^{2+} (p. ex., diltiazem), digoxina, antibióticos, antifúngicos (p. ex.,

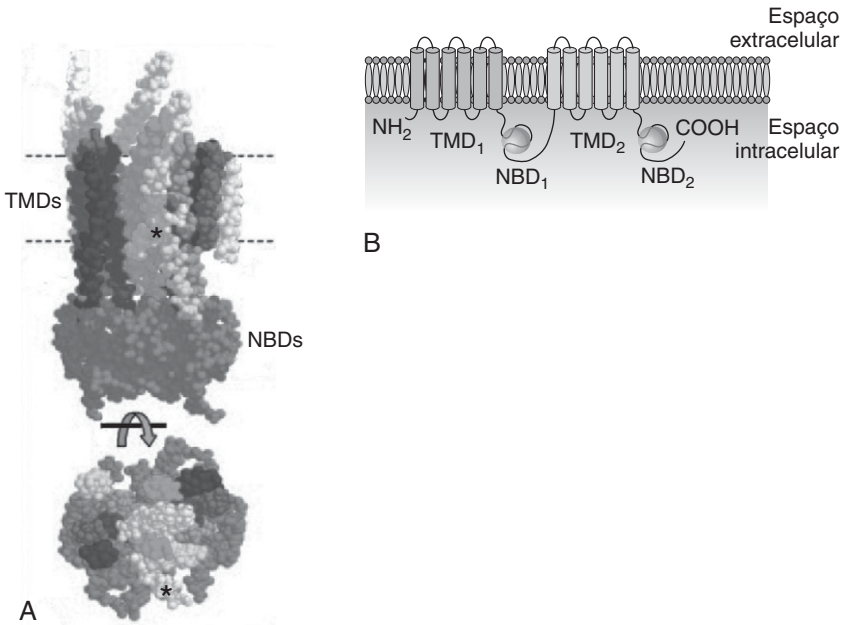


FIGURA **2-5** Estrutura da glicoproteína-P. Dois domínios transmembrana (*transmembrane domains*, *TMD*s) compõem o mecanismo de transporte cuja energia é dada pelos domínios de ligação de nucleotídeos (*nucleotide-binding domains*, *NBD*s) que hidrolisam ATP. **A**, Modelo tridimensional. *Acima*, vista lateral. As hélices transmembrana estão escurecidas; quatro estruturas em α-hélice, que não atravessam a membrana estão fracamente sombreadas, incluindo uma (*) que está em localização parcialmente intracelular. As *linhas tracejadas* delimitam a bicamada lipídica. *Embaixo*, vista do espaço extracelular ilustrando o arranjo pseudossimétrico das hélices transmembrana. **B**, Topologia bidimensional. (**A**, Adaptado de Rosenberg MF, Callaghan R, Modok S, et al: Three-dimensional structure of P-glycoprotein, *J Biol Chem* 280:2857-2862, 2005; **B**, adaptado de Sarkadi B, Homolya L, Szakács G, *et al*: Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system, *Physiol Rev* 86:1179-1236, 2006.)

eritromicina e cetoconazol), hormônios (p. ex., testosterona) e imunossupressores (p. ex., ciclosporina).

A ligação dos fármacos ocorre dentro da membrana plasmática próximo à superfície citoplasmática, limitando, assim, o transporte a fármacos com boa lipossolubilidade ou comprimento suficiente para atingir o sítio ativo. A glicoproteína-P é expressa em diversas células, mas as concentrações mais altas estão localizadas nas células do epitélio intestinal; células do túbulo proximal renal; membranas canaliculares dos hepatócitos; e no endotélio capilar do encéfalo, do plexo coroide, dos testículos e da placenta; trofoblastos da placenta; células da córtex da suprarrenal; e células do tronco hematopoético.[30] Outros transportadores ABC importantes em farmacocinética incluem a família da proteína associada à resistência a múltiplos fármacos (MRP). De forma coletiva, os transportadores MRP são também largamente distribuídos e estão envolvidos no movimento vetorial (ou seja, de via única) de fármacos e outros xenobióticos. Diferentemente da glicoproteína-P, os transportadores MRP bombeiam moléculas anfifílicas com pelo menos uma carga negativa. Estes substratos incluem os sais biliares, análogos de nucleotídeos e conjugados de glutationa, ácido glicurônico e sulfato.

Os transportadores SLC conhecidos compreendem 48 famílias codificadas em 400 genes. Como os transportadores SLC não utilizam ATP diretamente como fonte de energia para o transporte, eles são denominados mais precisamente *transportadores ativos secundários*. A bomba de Na^+ (ou Na^+/K^+-ATPase), que utiliza cerca de um quarto da produção de ATP do organismo, é a principal força motriz para o transporte ativo secundário. Por manter um dilatado gradiente eletroquímico de Na^+ através da membrana plasmática, os movimentos das moléculas que estão energeticamente acopladas ao Na^+ (ou outro íon com forte diferença de potencial eletroquímico através da membrana) podem ocorrer contra seus próprios gradientes de concentração. Os transportadores ativos secundários que movimentam as substâncias acopladas na mesma direção que o íon acoplado são denominados *cotransportadores* ou *simportadores*. Em contraste, os antiportadores ou trocadores movimentam as substâncias acopladas na direção oposta. Muitos transportadores SLC (incluindo a família GLUT descrita previamente) permitem o movimento transmembrana de agentes químicos específicos a favor de seus próprios gradientes eletroquímicos e sustentam a difusão facilitada. Diferentemente dos transportadores ABC, os transportadores SLC podem facilitar o movimento bidirecional de substratos com base em suas concentrações dos dois lados da membrana celular.

Os transportadores de ânions orgânicos (*organic anion transporters*, OATs) e os polipeptídeos transportadores de ânions orgânicos (*organic anion-transporting polypeptides*, OATPs) são famílias importantes de transportadores SLC envolvidas na farmacocinética.[35] Como grupo, eles promovem a captação celular de fármacos ácidos em fígado, rim, intestino, pulmão e cérebro, e sua eliminação pela bile e urina. Uma família análoga de transportadores de cátion orgânicos (*organic cation transporters*, OCTs), oferece tratamento semelhante aos fármacos carregados positivamente.

Endocitose e Exocitose

Os processos de endocitose e exocitose são, em conjunto, os métodos mais complexos de transferência de fármacos através de membrana biológica. O termo *endocitose* refere-se a uma série de eventos em que a substância é engolfada e internalizada pela célula. (Fagocitose, ou "comer celular" é uma variante da endocitose mais associada à remoção de material particulado por macrófagos do que ao transporte de fármacos.)

Em geral, a endocitose começa com a ligação de um composto, normalmente uma macromolécula, a ser absorvido por seus receptores na superfície da membrana. Dois bons exemplos são a ligação de lipoproteínas de baixa densidade (*low-density lipoproteins*, LDL) e da insulina aos seus respectivos receptores. Com o tempo, o complexo constituído pela ligação do agente com o receptor concentra-se em uma invaginação da membrana chamada depressão revestida. (Essa migração também ocorre espontaneamente com o receptor LDL.) A clatrina, uma proteína citoplasmática que se liga à superfície interna da membrana plasmática, serve para capturar os receptores da depressão, ao mesmo tempo que exclui outras proteínas de superfície.[49] Os rearranjos internos de sua estrutura aprofundam a depressão, formando um botão revestido. Acredita-se que uma segunda proteína, denominada *dinamina*, seja a responsável pela reunião em torno do colar do botão invaginado e por iniciar a separação da membrana. A vesícula então liberada perde seu revestimento de clatrina e funde-se com uma organela chamada endossomo. Alguns dos conteúdos capturados, como os receptores de LDL, são reciclados de volta à membrana plasmática por meio de vesículas transportadoras; o restante passa por processamento lisossômico e é liberado no citoplasma.

Um método alternativo de endocitose tem a participação de invaginações na membrana plasmática denominadas *cavéolas*, que contêm grande quantidade de colesterol ligado covalentemente à caveolina-1, a principal proteína estrutural dessas estruturas. O processo de internalização também envolve a formação de vesículas, mas a clatrina e os endossomos não participam do processo de internalização.

O processo complementar de exocitose ocorre quando as vesículas, como as produzidas pelo aparelho de Golgi, fundem-se com a membrana plasmática e descarregam seu conteúdo para fora da

célula. A exocitose é o principal método pelo qual produtos celulares, como hormônios regulatórios, são secretados pela célula. O termo *transcitose* descreve uma forma acoplada de endocitose e exocitose levando à transferência do fármaco de uma superfície epitelial de uma célula para outra. Neste cenário, a vesícula endossômica descrita previamente impede a captação lisossômica, é transportada através da célula e se funde com a membrana plasmática para liberar seu conteúdo extracelularmente.

As células em geral são capazes de endocitose; entretanto, a exocitose e a transcitose são mais intensas em tecidos adaptados para a absorção, distribuição e exportação de alimentos, hormônios regulatórios e produtos secretórios importantes. A endocitose/transcitose provavelmente é responsável pela absorção de proteínas antigênicas e de certas toxinas a partir do intestino delgado e pela transferência de moléculas grandes entre os compartimentos teciduais. Quanto ao transporte da maioria dos fármacos, este processo é de importância menor.

ABSORÇÃO

Absorção refere-se à transferência de um fármaco a partir de seu local de administração para a circulação sanguínea. A via de administração selecionada influencia muito a velocidade e provavelmente também a magnitude da absorção de fármacos.

Ingestão Oral

A ingestão oral foi o primeiro e ainda é o método mais comum para a administração de agentes terapêuticos. As maiores vantagens da via oral estão em três áreas: conveniência, economia e segurança. A aceitação do paciente pela administração oral é boa porque a técnica em si é indolor e não é necessário pessoal treinado para sua execução. A conveniência e o baixo custo em comparação com outros modos de tratamento são especialmente evidentes para fármacos que devem ser administrados várias vezes ao dia por longo prazo. A via oral é relativamente segura, já que a absorção é comparativamente lenta. A probabilidade de ocorrerem aumentos abruptos da concentração sanguínea após ingestão por via oral é muito menor do que após injeção parenteral. As reações alérgicas, especialmente as de tipo grave, são também menos prováveis. Contudo, a via oral possui algumas desvantagens. Como a regra é a autoadministração, é necessária a adesão do paciente para o sucesso do tratamento. A absorção do fármaco pode ser demorada (a média clínica é de 30 a 60 minutos), além de poder ser incompleta. Também podem ocorrer inativação metabólica ou formação de complexos antes de o fármaco conseguir alcançar a circulação sistêmica. Essas limitações da via oral se traduzem em aumento da variabilidade na resposta do paciente. Finalmente, o espectro das reações adversas causadas pela medicação oral pode estender-se desde o início até o final do trato gastrintestinal.

Os fármacos administrados por via oral podem ser absorvidos ao longo de todo o canal alimentar, mas o grau relativo de contato com a mucosa é que determina a quantidade de transferência em cada segmento. As variáveis que afetam a absorção incluem a duração da exposição, a concentração do fármaco e a área de contato disponível para absorção. Em circunstâncias normais, durante o processo de deglutição as mucosas oral e esofágica são expostas ao fármaco tão rapidamente que não ocorre absorção. O cólon normalmente não tem nenhuma participação na captação de compostos administrados por via oral porque, com a exceção de algumas preparações de liberação lenta, poucos fármacos absorvíveis normalmente o atingem. Por exclusão, a maior parte da absorção de fármacos deve ocorrer no estômago e no intestino delgado.

Influência do pH

Como discutimos anteriormente, a absorção é favorecida quando o fármaco ingerido é lipossolúvel. Para eletrólitos fracos, o pH do meio que o circunda afeta o grau de ionização e a absorção do fármaco. Como as concentrações de H^+ do estômago e do intestino delgado divergem amplamente, as duas estruturas parecem ser quantitativamente diferentes em relação aos seus respectivos padrões de absorção de fármacos. A Figura 2-6 ilustra esta diferença e seu efeito em relação a uma associação analgésica contendo aspirina e codeína. A aspirina é um ácido orgânico com pK_a (log negativo da constante de dissociação) de 3,49. No suco gástrico (pH 1 a 3), a aspirina permanece predominantemente não ionizada, favorecendo sua passagem pela mucosa do estômago e para a corrente sanguínea. Entretanto, o plasma possui um pH de 7,4. Ao entrar neste ambiente, a aspirina torna-se ionizada em tal grau que o retorno do fármaco para o trato gastrintestinal fica impedido pela baixa solubilidade das espécies aniônicas. No equilíbrio, a concentração de moléculas não ionizadas de aspirina dos dois lados da membrana é o mesmo, mas a quantidade total de fármaco (formas ionizada mais neutra) é muito maior no lado do plasma. A concentração relativa de fármaco em cada compartimento pode ser calculada pela equação de Henderson-Hasselbalch, como segue:

$$\log \frac{\text{base}(A^-)}{\text{ácido}(HA)} = \text{pH} - \text{p}K_a$$

Essa distribuição desigual das moléculas do fármaco com base no gradiente de pH através da membrana gástrica é um exemplo de aprisionamento iônico (*ionic trapping*). O processo biológico que sustenta essa partição é a secreção de H^+, com gasto de energia, pelas células parietais gástricas. Como poucos ácidos orgânicos possuem um pK_a baixo o suficiente para permitir ionização significativa no pH do estômago, quase todos os fármacos ácidos devem, teoricamente, ser absorvidos efetivamente pela mucosa gástrica.

Para as bases, tais como a codeína (pK_a 7,9), ocorre o oposto. A codeína fica quase que totalmente ionizada no ambiente ácido do estômago, portanto, a absorção é desprezível. No equilíbrio, quase todo o fármaco permanece dentro do estômago. Somente bases muito fracas encontram-se não ionizadas no pH gástrico e disponíveis para absorção. O aprisionamento iônico de compostos básicos na luz do estômago é ocasionalmente útil em medicina forense. Muitas drogas de abuso são bases orgânicas (p. ex., heroína,

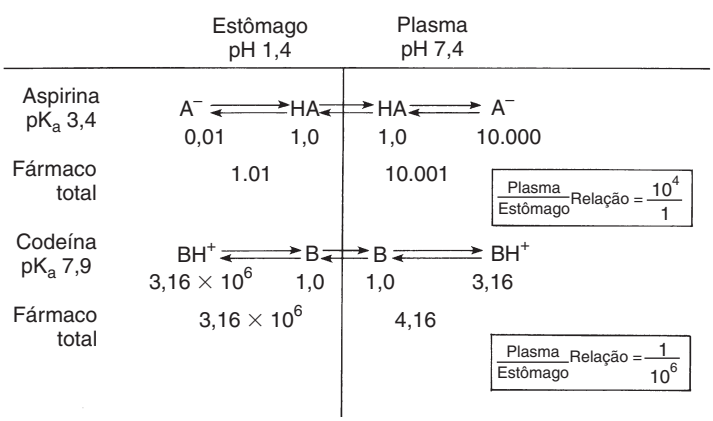


FIGURA **2-6** Absorção gástrica da aspirina, um ácido fraco, e da codeína, uma base fraca. A absorção da aspirina é promovida pelo aprisionamento iônico no espaço plasmático. O baixo pH do líquido gástrico favorece a retenção da codeína. (Com propósito de ilustração, o pK_a 3,49 da aspirina aparece como 3,4.)

cocaína e anfetamina). Mesmo quando injetadas intravenosamente, tendem a acumular-se no estômago pelo fato de atravessarem a mucosa gástrica na direção inversa. Dúvidas a respeito de superdosagem intravenosa muitas vezes podem ser respondidas pela análise do conteúdo gástrico.

Quando o líquido gástrico passa para o intestino delgado, ele é rapidamente neutralizado pelas secreções pancreática, biliar e intestinal. O pH do quarto proximal do intestino varia de 3 a 6, mas alcança a neutralidade em segmentos mais distais. Nessas condições mais alcalinas, a aspirina converte-se à forma aniônica, ao passo que uma fração significativa de moléculas de codeína abandona sua carga positiva. No intestino delgado, apesar de fármacos básicos terem absorção favorecida em relação a ácidos, o aprisionamento iônico não é tão extenso porque a diferença de pH através da mucosa intestinal é pequeno. As diferenças na absorção intestinal causadas pelo pH estão mais relacionadas com a velocidade do que com a quantidade de transferência. Como se pode prever, a neutralização do conteúdo gástrico por administração de antiácidos ou ingestão de alimentos abole temporariamente a disparidade qualitativa na absorção de eletrólitos normalmente observada entre o estômago e o intestino delgado.

Área da superfície mucosa

Uma segunda importante diferença entre a absorção no estômago e no intestino delgado diz respeito à área da superfície intraluminal envolvida na captação do fármaco. À parte algumas irregularidades da mucosa (pregas gástricas), o revestimento do estômago aproxima-se ao de uma bolsa lisa com uma camada mucosa espessa. Entretanto, a mucosa do intestino delgado é singularmente adaptada para a absorção. As pregas de Kerckring, as vilosidades e as microvilosidades em combinação contribuem para o aumento da área da superfície efetiva em 600 vezes. Assumindo que o intestino delgado possui 280 cm de comprimento e 4 cm de diâmetro, aproximadamente 200 m^2 estão disponíveis para a absorção de fármacos. A relação superfície/volume no intestino delgado é tão grande que mesmo os fármacos ionizados podem ser efetivamente absorvidos em até 99%. Muitos estudos mostraram que fármacos ácidos com pK_a acima de 3,0 e compostos básicos com pK_a abaixo de 8,0 passam facilmente do líquido intestinal para o plasma.[19] Apesar de as considerações de pH favorecerem a absorção gástrica da aspirina, cerca de 90% do fármaco administrado na forma de comprimido são, na verdade, absorvidos no intestino delgado, *in vivo*. Experimentalmente, os não eletrólitos como o etanol também são absorvidos no intestino muitas vezes mais rapidamente do que no estômago.

Esvaziamento gástrico

Já que quase toda substância que pode penetrar no epitélio gastrintestinal é mais bem absorvida no intestino delgado, a velocidade de esvaziamento gástrico pode afetar de forma significativa a absorção dos fármacos, particularmente as bases orgânicas que não são absorvidas no estômago. O esvaziamento gástrico completa-se pela contração do antro do estômago. Em pacientes em jejum desenvolve-se um padrão cíclico de atividade, em que períodos de quietude (cerca de 1 hora cada) são seguidos por contrações que aumentam de intensidade em um período de 40 minutos antes de terminarem em um curto conjunto de contrações intensas que migram do estômago em direção ao íleo distal. A ingestão de um comprimido ou de pequeno volume de líquido pode resultar na retenção gástrica do fármaco por 1 hora ou mais. Após uma refeição, as contrações antral e pilórica sustentadas desorganizam o alimento ingerido e permitem a extrusão do líquido para o duodeno, retendo no estômago as partículas de diâmetro superior a 1 mm. Em geral, uma alimentação mista de sólidos e líquidos começa a passar para o duodeno em aproximadamente 30 minutos e necessita de quase 4 horas para sair do estômago completamente. Um copo de água ingerido com o estômago vazio move-se para o intestino delgado de forma exponencial, com a metade da água abandonando o estômago em 15 minutos, e o líquido todo essencialmente em 1 hora.

A presença de gordura é uma variável importante para o retardo do esvaziamento gástrico. A não ser que se deva evitar irritação da mucosa gástrica pelo fármaco, a maioria das medicações administradas por via oral deve ser tomada na ausência de alimento, mas acompanhada de um copo de água. Este procedimento acelera a passagem do fármaco para o intestino delgado e favorece acesso máximo à mucosa gastrintestinal. Ocasionalmente, a presença de alimentos gordurosos promove a absorção de fármacos com alta lipossolubilidade, mas baixa hidrossolubilidade. O agente antifúngico griseofulvina, o inibidor de protease saquinavir, e as vitaminas lipossolúveis são exemplos de substâncias que são mais bem absorvidas na presença de lipídeos. Nessas circunstâncias, o retardo do esvaziamento gástrico produzido pelo alto conteúdo de gordura do quimo é compensado por uma absorção mais completa.

Situações adicionais, nas quais o alimento aumenta a captação de fármacos, foram objeto de revisões.[33] Não obstante, como o esvaziamento gástrico é frequentemente um fator limitante na velocidade de absorção de fármacos, muitos agentes não correlatos entre si apresentam períodos de latência (o intervalo que vai desde a ingestão oral até o início do efeito do fármaco) semelhantes.

Influência da forma farmacêutica

Apesar de o tempo necessário para o esvaziamento gástrico e o tempo de difusão pela barreira da mucosa sem dúvida contribuírem para o retardo do início do efeito de fármacos que são administrados por via oral, existem situações em que estes eventos não são limitantes. A maioria dos fármacos preparados para administração oral é comercializada em forma de cápsulas ou comprimidos sólidos. Diferentemente das soluções, essas preparações devem primeiramente dissolver-se no líquido gastrintestinal, antes que possa ocorrer a absorção. Se a dissolução for muito lenta, esse pode tornar-se o fator que controla a absorção do fármaco.

O primeiro passo do processo de dissolução é a desintegração do comprimido (ou da cápsula e seus grânulos) para expor as partículas primárias do fármaco. Diversos excipientes são normalmente incluídos em preparações sólidas de medicamentos, de modo a promover desintegração e dispersão das partículas. Se houver dificuldade na desintegração, a absorção do fármaco será correspondentemente diminuída. A dissolução das partículas dos fármacos ocorre por um mecanismo limitado pela difusão. A camada de difusão do solvente que circunda cada partícula satura-se muito rapidamente com as moléculas dos fármacos que saem da preparação sólida. Como a saturação da camada de difusão ocorre muito mais rapidamente do que sua difusão para líquido circundante, o processo inteiro não pode ocorrer mais rápido do que a taxa de difusão do fármaco. No entanto, muitos métodos podem ser utilizados para acelerar a velocidade de dissolução. Já que a área da superfície total das partículas é que determina a área disponível para difusão, a solubilização pode ser promovida por redução do tamanho médio da partícula por meio do processo de micronização. A diminuição do tamanho da partícula em 85%, aumentando-se de forma compensatória o número de partículas, possibilita o dobro da velocidade de dissolução.[27] Outra estratégia útil é a produção de fármacos na forma de sais hidrossolúveis. Nesse caso, a concentração do fármaco na camada de dissolução é aumentada (em geral em muitas vezes) e a taxa de difusão aumenta.

O processo de dissolução pode ser considerado uma etapa limitante quando a solução de um fármaco produz efeitos sistêmicos com mais rapidez do que a formulação sólida do mesmo agente. Algumas discrepâncias na absorção entre as formas farmacêuticas são de tal magnitude que essas diferenças clínicas podem ser observadas. Com a aspirina, a concentração do fármaco no plasma 30 minutos após a administração pode ser duas vezes mais alta para uma solução do que para um comprimido sólido.[27] Apesar de não estar claro se essa diferença ocorre somente por causa da dissolução do fármaco ou em função de outros fatores, como o esvaziamento gástrico mais rápido típico dos líquidos, é provável que a dissolução seja pelo menos parcialmente responsável.

A indústria farmacêutica aproveita a influência da forma farmacêutica sobre a absorção do fármaco. Alguns fármacos (p. ex., a eritromicina) são instáveis em pH baixo, e outros (p. ex., o cloreto de amônio) são irritantes para a mucosa gástrica. De modo a evitar a liberação desses fármacos dentro do estômago, eles costumam ser preparados na forma de comprimidos com revestimento entérico. Um revestimento entérico consiste em um filme

de goma laca ou algum polímero. A cobertura é insolúvel sob condições ácidas, mas é rompida no ambiente mais alcalino do intestino delgado para permitir a desintegração do comprimido. Apesar de essas preparações serem, em geral, benéficas, seu benefício é afetado negativamente pelo aumento da variabilidade da resposta do paciente. Como a absorção do fármaco não pode ocorrer até que o comprimido chegue ao duodeno, o tempo necessário para o trânsito gástrico torna-se uma variável importante. A passagem de um único comprimido insolúvel do estômago para o intestino é um evento aleatório que pode levar desde alguns minutos até mais de 6 horas.[15]

As preparações de liberação sustentada representam outro método que aproveita a influência da formulação na absorção de fármacos. Estes produtos são projetados para liberar uma quantidade constante de fármaco no trato gastrintestinal durante 12 a 24 horas. Algumas preparações também fornecem uma "dose de ataque" inicial, que fica rapidamente disponível para absorção. A liberação sustentada pode ser efetuada pelo uso de uma matriz porosa, sendo que o fármaco permanece nos espaços internos e sobre a superfície externa. Uma alternativa é fazer esferas de fármaco que se dissolvem em velocidades diferentes em função de seus distintos revestimentos. Uma forma intrigante de comprimido de liberação sustentada é a "bomba osmótica elementar", na qual o agente é envolvido por uma membrana semipermeável que permite a entrada de água, porém restringe a saída do fármaco. A liberação constante através de um pequeno orifício da membrana ocorre por causa da pressão osmótica que se forma dentro do comprimido, à medida que o fármaco vai lentamente se dissolvendo. As vantagens alegadas para estes medicamentos incluem uma maior adesão do paciente e menores flutuações na concentração sanguínea entre as administrações. Entretanto, estudos realizados com algumas preparações documentaram uma maior variabilidade no desempenho do que é em geral encontrado com as formas farmacêuticas convencionais. Como os produtos de liberação sustentada contêm diversas doses convencionais da medicação, existe o perigo de que uma liberação muito rápida do fármaco destas preparações possa causar uma concentração tóxica inesperada. Por outro lado, a liberação desordenadamente lenta e incompleta pode levar a tratamento medicamentoso inadequado. A incerteza em relação aos efeitos destas formulações é reconhecida pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), que as considera como novos fármacos, e exige que a segurança e eficácia sejam demonstradas antes que possam ser comercializadas.

A sensibilidade da absorção gastrintestinal a variações na formulação de fármacos é mais bem exemplificada pela preocupação com a biodisponibilidade. Em muitas ocasiões no passado provou-se que fármacos quimicamente idênticos eram biologicamente não equivalentes. Em um estudo sobre o cloridrato de tetraciclina, nove preparações de diferentes indústrias foram comparadas com uma solução aquosa do mesmo fármaco.[29] Apesar de sete marcas produzirem concentrações sanguíneas na faixa de 70% a 100% da solução de referência, dois produtos apresentaram biodisponibilidades relativas de somente 20% a 30%. A importância clínica de diferenças de biodisponibilidade provavelmente é maior para os fármacos que são pouco absorvidos, possuem margem de segurança baixa, e que são inativados por processos de capacidade limitada. Desde 1977, uma lei federal americana exige que sejam feitos testes de bioequivalência para todos os novos fármacos, e a FDA ordenou os testes em produtos para os quais se sabe existirem problemas de não equivalência. Considerações adicionais sobre biodisponibilidade em relação à seleção de fármacos encontram-se no Capítulo 55.

Transporte ativo

A maioria dos fármacos para uso oral são absorvidos por difusão passiva. Entretanto, existem sistemas de transporte ativo para constituintes específicos da alimentação que ocasionalmente aumentam a absorção de determinados fármacos. A absorção da levodopa e do baclofeno no intestino é aumentada porque eles são análogos de aminoácidos, o que faz com que eles sejam ativamente transportados para as células do intestino pelo grande transportador de aminoácidos neutro (*large neutral aminoacid transporter*, LNAT, um transportador SLC). Da mesma forma, o valaciclovir é mais bem absorvido do que seu congênere aciclovir porque ele é um substrato do PepT-1, outro transportador SLC.

Os mecanismos de transporte ativo também podem inibir a absorção de fármacos.[30] A glicoproteína P é altamente expressa ao longo da superfície luminal das células do epitélio intestinal, onde ela exporta xenobióticos que, de outra forma, seriam absorvidos. Essa função está de acordo com o papel que a glicoproteína-P tem de proporcionar "quimioimunidade defensiva" na proteção das células contra a exposição a compostos potencialmente tóxicos.[48] Apesar de a glicoproteína P poder retardar a absorção de muitos agentes e, com isso, impedir a captação de fármacos com baixo potencial de absorção, é provavelmente de pequena significância em relação à extensão de absorção da maioria dos fármacos de administração oral, cujas concentrações no quimo são suficientes para superar a capacidade exportadora da glicoproteína P.[47] A Figura 2-7 esquematiza o transporte ativo de fármacos para dentro e para fora das células intestinais e em outros sítios importantes.

Inativação de fármacos

Um aspecto negativo da ingestão oral é a inativação dos fármacos antes que alcancem a circulação sistêmica. A destruição de alguns agentes (p. ex., epinefrina e insulina) é suficientemente extensa para evitar sua administração por esta via. Com outros fármacos (p. ex., benzilpenicilina ou penicilina G) a perda pode ser menor, mas ainda grande o suficiente para tornar a administração oral ineficiente. O ácido gástrico é uma das principais causas de inativação de fármacos no trato gastrintestinal, mas a atividade enzimática também causa degradação. A vasopressina, a insulina, a

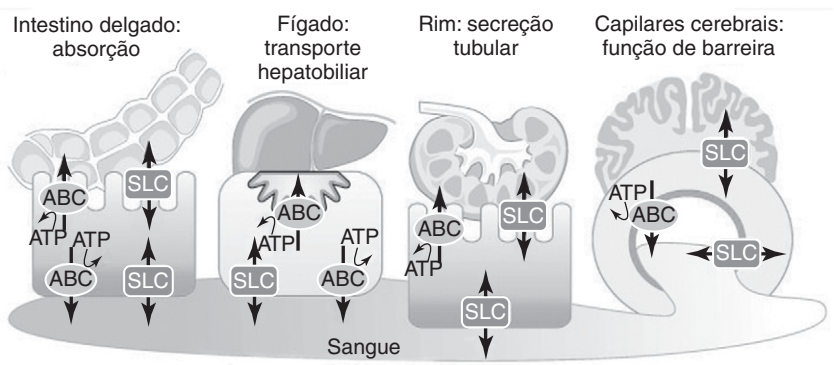


FIGURA **2-7** Transporte transepitelial ou transendotelial de fármacos em fígado (absorção), capilares cerebrais (distribuição) e fígado e rins (eliminação). *ABC*, transportador transmembrana dependente de ATP (*ATP – binding cassette transporter*); *SLC*, transportador carreador de soluto (*solute carrier transporter*). (Adaptado de Giacomini KM, Sugiyama Y: Membrane transporters and drug response. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11ª ed, New York, 2006, Mc Graw-Hill.)

calcitonina e outros polipeptídeos sofrem hidrólise pelas peptidases pancreáticas e intestinais. As células do intestino também contêm enzimas intracelulares para metabolização de fármacos. De particular interesse são a presença da monoamino-oxidase para inativação de aminas biogênicas e a presença de enzimas CYP3A4/5 (descritas posteriormente) para a oxidação de numerosos compostos. As enzimas bacterianas entéricas também podem destruir determinados agentes ingeridos, como a clorpromazina. Finalmente, o conteúdo intestinal pode alterar a eficácia de muitos fármacos administrados por via oral. A ligação a constituintes do quimo, a quelação com cátions divalentes ou a formação de sais insolúveis podem diminuir a quantidade de fármaco disponível para absorção.

Há um destino especial para as substâncias que são absorvidas com sucesso no trato gastrintestinal. A drenagem venosa do estômago, do intestino delgado e do cólon vai em direção ao fígado pelo sistema porta hepático. A primeira passagem de altas concentrações de fármaco através deste órgão repleto de enzimas pode reduzir significativamente a quantidade do agente que alcança a circulação sistêmica. A lidocaína é metabolizada tão rapidamente pelo fígado que praticamente toda a quantidade administrada por via oral é destruída durante sua primeira passagem. Apesar de menos pronunciadas, as disparidades de eficácia observadas entre a via oral e outras formas de administração para analgésicos opioides e antibióticos são de importância clínica para a prática da Odontologia.

Outras vias entéricas

As mucosas oral e retal são ocasionalmente utilizadas como locais para absorção de fármacos. A administração sublingual, na qual se deixa um comprimido ou uma pastilha para ser completamente dissolvido na cavidade oral, aproveita-se da permeabilidade do epitélio oral e é a via preferencial para a administração de alguns poucos fármacos lipofílicos potentes, como a nitroglicerina e a ocitocina. As camadas da mucosa oral e intestinal não diferem qualitativamente como superfícies absorventes, tendo sido demonstrado que a absorção é comparável para diversos agentes.[6] Uma razão para a seleção da via sublingual é evitar a destruição do fármaco. Como o fármaco não passa pelo ácido gástrico nem pelas enzimas intestinais e hepáticas, a absorção sublingual como um todo pode ser mais eficiente para determinados fármacos do que a captação intestinal. O início do efeito farmacológico também pode ser mais rápido do que por ingestão oral.

A administração retal pode ser utilizada quando outras vias entéricas estão impedidas, como no caso de paciente inconsciente ou nauseado. Apesar de uma fração significativa de fármaco absorvido entrar na circulação sem ter de passar pelo fígado, a captação muitas vezes é imprevisível. Alguns fármacos irritantes para a mucosa gástrica (p. ex., as xantinas) podem ser administrados pela via retal, enquanto para outros a sensibilidade retal impede a administração por esta via.

Inalação

A membrana alveolar é uma importante via de entrada para alguns fármacos e diversas substâncias nocivas. Apesar de o revestimento alveolar ser altamente permeável, ele é acessível somente a agentes que se encontrem no estado gasoso ou que sejam inalados em pós suficientemente finos ou em gotículas para alcançarem as terminações mais profundas da árvore respiratória. Os agentes gasosos incluem os gases terapêuticos, monóxido de carbono, os anestésicos inalatórios e numerosos solventes orgânicos voláteis. Uma segunda categoria de agentes que penetram na membrana alveolar é conhecida como *aerossóis*. Este termo refere-se a partículas líquidas ou sólidas suficientemente pequenas (menores que 10 μm de diâmetro) para permanecerem em suspensão no ar por períodos prolongados. As partículas desse tipo incluem bactérias, vírus, fumaça, pólen, *sprays* e poeira. Qualquer material finamente dividido como esses, quando inalado, atinge alguma porção da árvore respiratória e é afetado pelos processos de sedimentação e precipitação inercial. A maioria dos aerossóis contém uma mistura de partículas de diferentes tamanhos. Partículas relativamente grandes (≥ 5 μm) ficam impactadas nos bronquíolos terminais e nas ramificações maiores da árvore respiratória e são removidas dos pulmões por cordões de muco que se movem continuamente por ação ciliar em direção à faringe. Partículas menores, que não alcançam os sacos alveolares, podem ser absorvidas através das células de revestimento para a corrente circulatória, captadas pelo processo de fagocitose ou carregadas por um filme aquoso que recobre as células alveolares em direção aos bronquíolos terminais, onde se juntam ao cordão de muco. Apesar de dois desses três possíveis destinos envolverem a captação de partículas, o mecanismo de remoção de sólidos é notavelmente eficiente. Somente uma pequena porção das poeiras inaladas ao longo da vida não é removida pelo transporte ciliar.

O uso terapêutico dos aerossóis não é disseminado, mas algumas medicações de emergências são preparadas nessa forma. Como após a inalação de um fármaco por aerossol, o início do efeito é extremamente rápido. Essa via pode ser o meio de autoadministração rápida para indivíduos em risco de reações alérgicas agudas por venenos ou fármacos. A epinefrina é um desses agentes de emergência comercializados na forma de aerossol. Diversos fármacos respiratórios também são preparados como aerossóis porque são altamente eficazes por esta via, além de minimizar a exposição sistêmica. Entretanto, a rapidez e a eficiência da absorção pela membrana alveolar pode ocasionalmente apresentar um problema para o tratamento, conforme ilustrado pelo uso de aerossóis pressurizados contendo isoproterenol. Apesar de, em condições normais, 97% de um *spray* de isoproterenol serem deglutidos e inativados por diversas enzimas, a superdosagem pode produzir efeitos tóxicos. Resultados reunidos em um período de 7 anos no Reino Unido sugerem que o uso indisciplinado destas preparações aumentou a mortalidade em pacientes asmáticos. A restrição das vendas sem receita médica e os alertas aos médicos foram acompanhados de declínio na mortalidade.[21] Resultados como esses refletem os riscos dos aerossóis quando usados de forma abusiva e alertam contra a automedicação descontrolada com qualquer fármaco potencialmente perigoso. A preocupação a respeito dos aerossóis também está relacionada com questões de toxicologia, como a absorção de poeiras de metais pesados por trabalhadores em indústrias.

Injeção Parenteral

Injeções parenterais de fármacos costumam ser realizadas quando as condições do paciente impedem a ingestão por via oral, ou quando se necessita de um rápido início de efeito, ou ainda quando é necessário alcançar concentrações sanguíneas maiores do que as que podem ser atingidas por via enteral. O método de injeção selecionado varia com o fármaco em particular e as necessidades terapêuticas do paciente.

Via intravenosa

A administração de fármacos por infusão ou por injeção diretamente na corrente circulatória é particularmente útil quando são desejados efeitos imediatos ou concentrações sanguíneas exatas. Como não ocorre a fase da absorção, a injeção intravenosa evita a demora e as variações na resposta farmacológica características de outras formas de administração. A rápida diluição na corrente circulatória e a relativa insensibilidade do endotélio venoso a fármacos frequentemente permitem a administração com sucesso de compostos ou soluções muito irritantes para outras vias (p. ex., fármacos antineoplásicos alquilantes e líquidos hipertônicos). Também, pela técnica de titulação, a via intravenosa constitui um meio a administração controlada de fármacos que possuem margem de segurança estreita entre as concentrações terapêutica e tóxica. A infusão de lidocaína para prevenir arritmias ventriculares e as injeções com incrementos progressivos de fármacos ansiolíticos durante a sedação intravenosa são dois exemplos nos quais a titulação é utilizada para se atingir os efeitos desejados, ao mesmo tempo que os efeitos adversos são evitados. Apesar de diversos agentes intravenosos não precisarem de titulação e poderem ser administrados em doses padronizadas, ainda assim devem ser injetados lentamente. No caso de serem administrados muito rapidamente, a dose pode mover-se inicialmente em um "bolo" de alta concentração para o coração, os pulmões e as artérias maiores. Podem ocorrer efeitos adversos cardiopulmonares inespecíficos, porém potencialmente graves, mesmo no caso da injeção

rápida de uma simples solução salina. A maioria dos fármacos deveria ser administrada em um período de 1 minuto, o que se aproxima do tempo da circulação do sangue pelo organismo. Este procedimento evita concentrações transitórias altas, além de permitir a interrupção no caso de qualquer efeito indesejável observado durante o curso da injeção.

Uma grande desvantagem da via intravenosa é que, uma vez injetado o fármaco, muito pouco pode ser feito para removê-lo da corrente circulatória. Quando uma resposta adversa é observada com outra via de administração, a absorção posterior pode, em geral, ser retardada ou até mesmo evitada. As reações tóxicas a fármacos administrados intravenosamente costumam ser instantâneas e graves. Eventos anafiláticos que levam a risco de morte são também mais prováveis pela possibilidade de uma reação antígeno-anticorpo maciça. Outras complicações da injeção intravenosa incluem vasculite e embolia (decorrentes de irritação pelo fármaco, presença de material particulado na solução de injeção, ou trauma pela agulha), febre (decorrente de injeções de pirógenos, como os lipopolissacarídeos bacterianos), infecção, e formação de hematomas. Finalmente, a injeção intra-arterial acidental de fármacos destinados a uso intravenoso (p. ex., prometazina) pode levar a arterioespasmo, gangrena e perda de membros.

Via intramuscular

A via intramuscular é frequentemente selecionada para fármacos que não podem ser administrados por via oral em função de absorção lenta ou errática, alta porcentagem de inativação ou falta de cooperação do paciente. A taxa de absorção a partir de um sítio intramuscular é governada pelos mesmos fatores que influenciam a captação gastrintestinal, como o coeficiente de partição óleo/água, o grau de ionização e o tamanho da molécula. Apesar desses fatores, entretanto, muitos fármacos são absorvidos em velocidades aproximadamente iguais. A única barreira que separa um fármaco depositado intramuscularmente da corrente circulatória é o endotélio capilar, uma membrana multicelular com grandes aberturas intercelulares. Muitas substâncias lipo-insolúveis podem passar para o compartimento vascular através dessas aberturas, e até mesmo proteínas podem ser absorvidas. Nessas circunstâncias, o fluxo sanguíneo pelo tecido costuma ser o principal determinante da velocidade de absorção do fármaco. Os músculos com fluxo sanguíneo alto (p. ex., o deltoide) permitem absorção mais rápida do que aqueles com fluxos menores (p. ex., o glúteo máximo). Em geral, 5 a 30 minutos são necessários para o início do efeito do fármaco, mas esse período de latência pode ser controlado em certo grau. O exercício aumenta muito a velocidade da absorção pela estimulação da circulação local. Ao contrário, a absorção é minimizada pela aplicação de gelo ou (em uma emergência) de torniquetes.

Com a exceção de alguns poucos fármacos que são relativamente insolúveis no pH do tecido (p. ex., diazepam, fenitoína), a absorção a partir de uma injeção intramuscular em geral é rápida e completa. Não obstante, algumas formulações têm sido desenvolvidas para promover liberação prolongada e fixa do fármaco. Essas preparações de depósito (*depot*) consistem em fármacos fabricados como sais insolúveis ou dispensados em veículos oleosos, ou ambos, como a penicilina procaína suspensa em óleo de amendoim. Volumes relativamente grandes de solução podem ser administrados por essa via, porém é frequente haver dor no local da injeção, e alguns fármacos (p. ex., doxiciclina) são muito irritantes para serem administrados desta forma.

Via subcutânea

A injeção de fármacos no tecido conectivo subcutâneo é um método muito utilizado para agentes que podem ser administrados em volumes pequenos ($\leq$ 2 mL) e não causam dano local. A absorção subcutânea é semelhante à que ocorre no músculo em repouso, e os tempos para início do efeito são comparáveis. Da mesma forma que na via intramuscular, a absorção pode ser retardada pela diminuição do fluxo sanguíneo, ou pela aplicação de pressão ou pelo resfriamento da superfície. A interrupção farmacológica da circulação com vasoconstritores também é uma estratégia comum, especialmente na anestesia local. Pela facilidade de implantação subcutânea, podem inserir-se *pellets* de fármacos comprimidos, às vezes misturados com uma matriz de material insolúvel, para permitir uma liberação quase constante de fármaco, por semanas ou meses. Testosterona e diversos agentes contraceptivos progestacionais (p. ex., levonorgestrel) têm sido administrados com sucesso por esse método. A absorção lenta também pode ser alcançada pelo uso de formas de depósito, da mesma forma que descrito para as injeções intramusculares.

Quando é eleita a administração subcutânea para efeito sistêmico, pode ser vantajoso acelerar a absorção do fármaco. Para esse fim, o aquecimento do tecido promove a captação do fármaco pelo aumento da circulação local. A massagem do local da injeção, além de estimular o fluxo sanguíneo, ajuda a espalhar a fármaco e induz aumento da superfície para absorção. Este último efeito também pode ser realizado pela coadministração de hialuronidase, uma enzima que degrada a matriz mucopolissacarídica do tecido conectivo. A disseminação lateral das soluções aquosas aumenta tanto que algumas vezes utiliza-se hialuronidase para permitir a injeção de grandes volumes de líquidos em situações nas quais a infusão intravenosa contínua está dificultada ou é impossível.

Outras vias de injeção parenteral

As injeções intra-arteriais são ocasionalmente realizadas quando se deseja um efeito localizado em um órgão particular ou área do organismo. Os exemplos mais comuns são as injeções de contrastes radiopacos para uso diagnóstico e agentes antineoplásicos para controlar tumores localizados. A administração intratecal é utilizada quando se necessita de acesso direto do fármaco ao sistema nervoso central (SNC). As indicações para as injeções no espaço subaracnoide incluem a produção de anestesia espinal com anestésicos locais e o tratamento de infecções agudas do SNC com antibióticos. A infusão intraperitoneal de líquidos é um substituto útil da hemodiálise no tratamento do envenenamento por fármacos. Apesar de a injeção intraperitoneal ser utilizada com mais frequência em experimentação animal, os riscos de infecção impedem seu uso em seres humanos. Finalmente, a injeção intraóssea (tibial anterior) de fármacos de emergência pode ser utilizada quando o acesso intravenoso não pode ser obtido rapidamente.

Todas essas técnicas de injeções especializadas são potencialmente perigosas para o paciente. Elas devem ser realizadas somente quando expressamente indicadas e somente por profissionais qualificados.

Aplicação Tópica

Os fármacos são aplicados nas superfícies epiteliais para efeitos locais, e menos frequentemente para absorção sistêmica. A penetração dos fármacos através do epitélio é fortemente afetada pelo grau de queratinização.

Pele

A epiderme é um tecido altamente modificado que isola o organismo do ambiente externo. A camada externa da pele (estrato córneo) constitui uma densa trama com a proteína queratina. Essa camada é impermeável a água e fármacos hidrossolúveis, e sua relativa espessura e escassez de lipídeos, em contraste com outras membranas biológicas, retardam a difusão mesmo de agentes altamente lipofílicos. A natureza impermeável da pele a fármacos hidrossolúveis faz com que agentes de interesse dermatológico (p. ex., antibióticos, fungicidas), sejam administrados por via sistêmica, apesar da acessibilidade da pele. Entretanto, para fármacos lipossolúveis a via percutânea costuma ser bem-sucedida para problemas locais. A ruptura da camada de queratina aumenta muito a absorção do fármaco, especialmente de compostos hidrofílicos. O tecido conectivo subjacente (derme) é bastante permeável a muitos solutos, apesar de diferir da maioria dos tecidos em função de seu abundante suprimento de desvios (*shunts*) arteriovenosos, que podem fazer com que a absorção sistêmica seja particularmente sensível a mudanças de temperatura.

A resistência geral da pele intacta a fármacos não invalida a necessidade de cuidado quando se lida com agentes químicos potencialmente tóxicos. Documentação suficiente sobre a absorção de substâncias estranhas pela epiderme deixa claro que certos agentes podem penetrar rapidamente pela pele e causar efeitos sistêmicos. Tais compostos incluem solventes orgânicos, insetici-

das organofosforados ou nicotínicos, além de alguns gases que atuam em nervos. Também houve relatos de envenenamento grave após aplicação excessiva de protetores solares contendo anestésicos locais. Mesmo substâncias lipoinsolúveis, como o mercúrio inorgânico, podem difundir-se através da pele se a exposição for prolongada.

Diversas estratégias foram adotadas em relação aos benefícios de melhorar e controlar suficientemente a absorção percutânea para que ela se torne uma via confiável de administração de fármacos. Um "sistema terapêutico transdérmico" foi desenvolvido de modo a permitir captação sistêmica contínua de nitroglicerina, escopolamina, fentanila e nicotina em (respectivamente) profilaxia da *angina pectoris*, profilaxia da cinetose, tratamento da dor crônica e auxílio no abandono do hábito de fumar. O sistema é um adesivo (*patch)* complexo que consiste em um revestimento externo impermeável, um reservatório contendo o fármaco em forma de suspensão, uma membrana semipermeável e um selo adesivo interno.

Descobriu-se no início da década de 1960 que o solvente industrial dimetilsulfóxido promove a absorção percutânea de fármacos hidrossolúveis. O potencial para tratamento facilitado de pacientes artríticos e outros oferecido por este carreador de fármacos gerou muito entusiasmo. Entretanto, relatos subsequentes de reações adversas em animais diminuíram o interesse até quando, ao final dos anos 1970, foi promovido como um agente eficaz para o alívio sintomático de uma variedade de transtornos musculoesqueléticos e do colágeno. Apesar de amplamente disponível como um fitoterápico, o dimetilsulfóxido é atualmente aprovado pela FDA somente para o tratamento de cistite intersticial.

Outro método para melhorar a penetração de fármacos pela epiderme é o uso de curativos oclusivos. Esses curativos retêm umidade e promovem a desorganização da camada córnea pelo processo de maceração. Finalmente, a técnica de iontoforese é discutida posteriormente.

Membranas mucosas

A aplicação tópica de fármacos a membranas mucosas oferece diversas vantagens potenciais para tratamento local. Muitas vezes o clínico pode visualizar os tecidos, permitindo um posicionamento preciso do fármaco. O uso dessa via normalmente minimiza os efeitos sistêmicos, e fornece uma concentração ótima do fármaco na área tratada. Diferentemente do que ocorre na pele, os fármacos não têm dificuldade de permear as membranas mucosas e atuar em problemas localizados. A absorção sistêmica de fármacos lipofílicos a partir de membranas mucosas ocorre rapidamente. Antes de este fato ser amplamente reconhecido, a aplicação tópica de tetracaína nas mucosas faríngea e traqueal era a causa mais importante de superdosagem por anestésico local. Na Odontologia, o uso de corticosteroides para tratar de problemas inflamatórios também gerou respostas sistêmicas, como supressão da função adrenocortical pela triancinolona. Apesar de esses efeitos geralmente serem leves e transitórios, podem criar problemas para pacientes com hipertensão, diabetes melito ou úlcera péptica. Tratamentos locais também podem afetar a saúde sistêmica por funcionarem como estimulantes antigênicos e, no caso de antibióticos, pela perturbação da flora microbiana normal e por promoverem o surgimento de microrganismos resistentes.

Ocasionalmente faz-se aplicação de fármacos em mucosas visando a seus efeitos sistêmicos. Além das vias de administração sublingual e retal discutidas previamente, a mucosa nasal oferece uma via conveniente para absorção de determinados agentes. A desmopressina, utilizada no tratamento do diabetes insípido, e o butorfanol, um potente analgésico, são exemplos de fármacos que podem ser administrados por via intranasal.

Iontoforese

A iontoforese é o transporte elétrico de fármacos com carga positiva ou negativa através da superfície dos tecidos. A técnica envolve a passagem de uma corrente elétrica direta de polaridade apropriada pela solução do fármaco e pelo paciente. Esta técnica permite a permeação de membranas mucosas, pele e tecidos duros, ainda que a dose total liberada seja pequena e a toxicidade sistêmica improvável. Em tratamentos dentários as aplicações iontoforéticas de fármacos têm sido utilizadas em algumas condições. A extração de dentes decíduos tem sido realizada com sucesso após a administração iontoforética de lidocaína com epinefrina para a anestesia de tecidos moles.[13] No caso do tratamento de herpes orolabial, a corrente galvânica aumenta a concentração de idoxuridina no tecido até três vezes mais do que aquela que pode ser obtida com a aplicação tópica isoladamente. Provavelmente, o uso mais comum da iontoforese na Odontologia seja a promoção da captação de F^- pela dentina exposta hipersensível. Uma solução a 1% de fluoreto de sódio administrada dessa forma produz resultados melhores do que uma pasta a 33%.[36]

DISTRIBUIÇÃO

A distribuição refere-se ao movimento dos fármacos por todo o organismo. A velocidade, sequência e extensão da distribuição dependem de muitos fatores: as propriedades fisioquímicas do fármaco, débito cardíaco e fluxo sanguíneo regional, as características anatômicas das membranas, o potencial elétrico e gradientes de pH transmembrana, a ligação a proteínas plasmáticas e a tecidos de depósito, e o transporte mediado por transportadores. Para todas, exceto para os poucos fármacos que atuam intravascularmente, a membrana capilar constitui a primeira barreira a ser atravessada na viagem de um fármaco desde a corrente sanguínea até seu local de ação.

Penetração Capilar

Após um fármaco ganhar acesso à circulação sistêmica, ele se dilui no volume plasmático correspondente à totalidade do compartimento vascular. Para um composto administrado por via intravenosa, este processo requer somente alguns minutos para se completar, enquanto para fármacos administrados por outras vias, a distribuição intravascular ocorre juntamente com a absorção. A transferência de fármacos para fora da corrente circulatória é governada pelos mesmos fatores que controlam sua entrada. Os fármacos lipofílicos difundem-se através da membrana capilar com extrema rapidez. A transferência é tão veloz que o equilíbrio com o líquido intersticial é praticamente instantâneo. Nessas condições, a taxa de captação do fármaco fica determinada pelo fluxo sanguíneo do tecido em questão. Os órgãos bem perfundidos saturam-se com o fármaco bem antes que muitos outros tecidos tenham tido a chance de alcançar até mesmo uma fração da concentração de equilíbrio. Os fármacos hidrossolúveis difundem-se através de aberturas localizadas entre células endoteliais adjacentes. Com estes agentes, o movimento transcapilar é mais lento do que para fármacos com alto coeficiente de partição óleo/água e é inversamente proporcional ao peso molecular. Com o aumento do peso molecular para além de 20 a 30 kDa, a difusão aquosa paracelular deixa de ser quantitativamente importante. Evidências atuais sugerem que o movimento transcelular com base em cavéolas é o principal método de transporte para fármacos volumosos. A convecção pode também ser importante nos leitos vasculares com aberturas amplas entre as células endoteliais e assume relevância especial quando sinalizadores inflamatórios fazem com que as vias paracelulares ampliem-se.[34]

Entrada de Fármacos nas Células

Conforme previamente discutido, a membrana celular atua como uma barreira semipermeável, admitindo alguns fármacos dentro da célula e excluindo outros. Compostos apolares lipossolúveis distribuem-se em quantidades iguais dos dois lados das membranas plasmáticas, mas a distribuição de eletrólitos fracos no equilíbrio é mais complexa. O pH intracelular é de aproximadamente 7,0, diferindo pouco do pH do líquido extracelular, que é 7,4. Os fármacos ácidos com pK_a inferior a 8,0 tendem a permanecer fora da célula, enquanto os básicos com pK_a superior a 6,0 tendem a acumular-se dentro da célula. Como a concentração diferencial através da membrana celular baseada em um gradiente de pH de 0,4 pode chegar a 2,5:1, o *status* ácido-básico de um paciente pode afetar de modo significativo a dose/resposta a eletrólitos fracos que atuem intracelularmente. (A influência do pH na distribuição dos anestésicos locais através de membranas nervosas está descrita

no Cap. 16.) Os íons, a não ser que sejam muito pequenos (peso molecular a partir de 60 Da) ou levados por transportadores ligados à membrana, atravessam as membranas da célula com dificuldade, se é que o conseguem. No equilíbrio, os fármacos carregados que ganham acesso à célula por difusão passiva distribuem-se de acordo com seu gradiente eletroquímico através da membrana.

Distribuição Restrita

Em alguns tecidos ou órgãos, as relações anatômicas e os transportadores de membrana isolam os líquidos intersticiais ou transcelulares do espaço extracelular geral e restringem o acesso intracelular aos fármacos. Os exemplos mais importantes para a terapêutica incluem o SNC e a circulação fetal.

Sistema nervoso central

A entrada de fármacos no SNC depende de sua lipossolubilidade de um modo incomum. A maioria dos fármacos com alto coeficiente de partição óleo/água é captada muito rapidamente, o que é exemplificado pelo imediato início da anestesia geral após injeção intravenosa de tiopental. A rápida distribuição de fármacos lipofílicos no encéfalo e na medula espinal deve-se ao fato de o SNC receber aproximadamente 15% do débito cardíaco, apesar de compor apenas 2% do peso total do organismo. Apesar desse favorável suprimento de sangue, os fármacos que são pouco lipossolúveis são excluídos do espaço extracelular cerebral. Diferentemente dos capilares da maioria dos tecidos, as células endoteliais do SNC são justapostas por junções oclusivas (*tight junctions*) que permitem a entrada de fármacos hidrossolúveis apenas a agentes com raio molecular efetivo de 8 Å ou menos. Moléculas relativamente grandes (p. ex., inulina, com peso molecular de 5.000 Da), que passam sem dificuldade para o espaço intersticial, são completamente barradas, e a maioria de outros fármacos que dependem de vias paracelulares para penetração e pesando mais de 100 a 200 Da são consideravelmente retardados.

Um segundo impedimento para a transferência de íons e outras substâncias hidrossolúveis é o revestimento celular que envolve os capilares do cérebro. Esta camada é composta por prolongamentos que se estendem a partir dos astrócitos do tecido conetivo. Embora a cobertura da superfície capilar ser incompleta, ela é suficiente para retardar a difusão de todos os compostos, a não ser dos altamente lipossolúveis.

Um terceiro fator que limita o acesso dos fármacos ao SNC é uma vasta coleção de transportadores de membrana, que exportam eficientemente os fármacos que penetram nas células endoteliais (Fig. 2-7). Os exportadores como a glicoproteína P constituem a única forma eficaz de excluir substâncias hidrofóbicas tóxicas do cérebro. A combinação de endotélio capilar modificado, revestimento astrocitário e sistema de carregadores exportadores constitui a barreira hematencefálica.

Os fármacos também podem ter acesso ao SNC pelo plexo coroide. Cada plexo coroide é composto por uma rede de pequenos vasos e capilares que se projetam em um espaço ventricular, recoberto por uma camada de células epiteliais especificamente adaptadas para a secreção do líquido cerebroespinal. A difusão de fármacos pelo epitélio do plexo coroide e para o líquido cerebroespinal restringe-se apenas a fármacos altamente lipossolúveis, indicando a existência de uma barreira funcional análoga entre o sangue e o líquido cerebroespinal. Na realidade, o plexo coroide e o líquido cerebroespinal estão mais envolvidos com a remoção de fármacos do SNC do que com sua entrada. O líquido cerebroespinal, secretado nos ventrículos terceiro, quarto e lateral, move-se por fluxo de volume pelo sistema ventriculocisternal de modo a banhar as superfícies do encéfalo e da medula espinal antes de sair pelas vilosidades aracnoides. Os fármacos presentes no líquido extracelular do SNC podem difundir-se livremente no líquido cerebroespinal. Como a quantidade total de líquido cerebroespinal (150 mL) tem aproximadamente o mesmo volume do espaço intersticial, e sua taxa de renovação é razoavelmente rápida (10% por hora), a remoção de fármacos do líquido cerebroespinal por fluxo de volume pelas vilosidades aracnoides pode ocorrer de modo que um agente presente no encéfalo jamais consiga alcançar equilíbrio com o sangue. A presença de diversos transportadores ativos nas células de revestimento do plexo coroide também promove a remoção de muitos fármacos do líquido cerebroespinal de volta para a circulação sistêmica.

A distribuição seletiva de compostos no SNC implica em importantes consequências terapêuticas. Alguns alcaloides direcionados para o sistema nervoso periférico podem causar distúrbios centrais caso passem para o encéfalo. A conversão de tais fármacos (p. ex., escopolamina) a derivados de amônio quaternário carregados positivamente (p. ex., metescopolamina) impede as influências sobre o SNC, mas ainda permite atividade essencialmente sobre o sistema nervoso periférico. Por outro lado, os fármacos usados em função de seus efeitos centrais podem beneficiar-se de modificações moleculares que aumentam sua entrada no encéfalo. Assim, podem ser administradas doses totais mais baixas, minimizando os efeitos periféricos.

Por vezes a barreira hematencefálica é um obstáculo para o tratamento. A benzilpenicilina (penicilina G), um ácido orgânico hidrossolúvel com pK_a de 2,6, difunde-se lentamente para o SNC e está sujeito a remoção ativa pelo plexo coroide. Essa falta de penetração do fármaco pode complicar o tratamento em pacientes com encefalite bacteriana (com o atenuante que, com frequência, a permeabilidade capilar no encéfalo aumenta durante a inflamação meníngea). Uma abordagem inteligente para evitar a barreira hematencefálica é ilustrada pelo tratamento da doença de Parkinson. Essa condição está associada a uma deficiência de dopamina em determinadas áreas do cérebro. Contudo, a terapia de reposição com dopamina é ineficaz, porque o fármaco é excluído pela barreira hematoencefálica. Para contornar este problema, utiliza-se levodopa, o aminoácido precursor da dopamina. Ela entra rapidamente no encéfalo, onde é subsequentemente descarboxilada ao fármaco ativo.

Um método mais drástico e potencialmente mais perigoso de quebrar a barreira hematencefálica é rompê-la temporariamente por meio de infusão de uma solução hipertônica na artéria carótida. Por efeito osmótico, ocorre contração das células endoteliais cerebrovasculares e consequente separação das junções oclusivas, permitindo, então, a entrada de fármacos hidrossolúveis.[42] Outras estratégias incluem a ligação do fármaco a uma substância carregadora, ou vetor, que é transportado para dentro do encéfalo. Tais vetores podem consistir em moléculas naturalmente transportadas ou envolvem anticorpos monoclonais que têm como alvo essas moléculas.[50] Foram identificados alguns vetores peptídicos que promovem transcitose. Seu acoplamento a fármacos como a penicilina e a doxorrubicina aumenta muito a captação desses agentes através da barreira hematencefálica. Uma última técnica para melhorar a entrada de medicamentos no SNC é inibir competitivamente a exportação ativa. Demonstrou-se que a inibição do transporte pela glicoproteína P aumenta as concentrações do antineoplásico paclitaxel no SNC em até 10 vezes.[23]

Transferência placentária

O fato de mães anestesiadas darem à luz neonatos conscientes já foi erroneamente interpretado como evidência de uma barreira placentária peculiar, que excluía do feto até fármacos lipossolúveis. Sabe-se hoje que essas observações são resultantes essencialmente da taxa finita de transferência de fármacos da circulação materna para os tecidos fetais. Os vasos sanguíneos fetais que se projetam em cavidades preenchidas pelo sangue materno são revestidos por um sincício único de células denominadas *trofoblastos*. O movimento de fármacos através da placenta é limitado pela membrana do trofoblasto, que é qualitativamente semelhante a qualquer outra membrana plasmática. Embora se saiba que os trofoblastos secretam ativamente aminoácidos e outros nutrientes vitais para a circulação fetal, a entrada da maioria dos fármacos depende de difusão passiva através da barreira lipídica. Para fármacos altamente lipossolúveis como o tiopental, a distribuição é retardada somente pela velocidade do fluxo sanguíneo materno pela placenta e pelas peculiaridades da circulação fetal que limitam a perfusão tecidual. Mesmo assim, calcula-se serem necessários 40 minutos para que os tecidos fetais atinjam 90% de equilíbrio com uma concentração arterial materna constante.[41] Limitada por uma difusão transmembrana lenta, a transferência de compostos hidrossolúveis é tão ineficiente que quase nenhum

fármaco, após administração única, pode chegar ao feto. Da mesma forma que no SNC, a glicoproteína P localizada na membrana plasmática do trofoblasto voltada para o sangue materno tende a impedir que substâncias potencialmente perigosas entrem na circulação fetal. Não obstante, mesmo agentes pouco lipossolúveis podem chegar a acumular-se no feto, caso haja administração de múltiplas doses à mãe.

A preocupação a respeito da transferência placentária de fármacos decorre da possibilidade de indução de manifestações tóxicas no recém-nascido e de defeitos no desenvolvimento embrionário e fetal. Esses assuntos serão discutidos no Capítulo 3.

Volume de Distribuição

Os fármacos não se distribuem igualmente por todo o organismo. Embora as substâncias lipofílicas tendam a penetrar em todos os compartimentos teciduais (desde que tenham um mínimo de hidrossolubilidade e não sejam ejetadas ativamente), os compostos hidrofílicos em geral são disseminados com mais restrição. O volume de distribuição (V_d) é um indicador útil de como os fármacos são dispersos entre os vários compartimentos do organismo. Na sua forma mais simples, o V_d é calculado pela equação $V_d = Q/C$, na qual Q é a quantidade de fármaco administrado, e C é a sua concentração plasmática no equilíbrio. O V_d é a quantidade de água na qual uma dose particular deve ser diluída para produzir uma determinada concentração plasmática, assumindo que nenhuma parte do fármaco tenha sido perdida por absorção incompleta ou por biotransformação ou eliminação.

O corante azul de Evans é um dos poucos fármacos que, tipicamente, distribuem-se somente dentro do espaço vascular. Alguns minutos após uma injeção intravenosa, o azul de Evans torna-se completamente misturado no sangue, obtendo-se um V_d de 3 L. Este valor representa o volume total de plasma para um homem de 70 kg de porte médio. Entretanto, a maioria dos compostos passa rapidamente do leito vascular para o compartimento intersticial. No equilíbrio, esses fármacos são distribuídos em um volume extracelular de 12 L, o que inclui os líquidos vascular e intersticial. Os fármacos iônicos (p. ex., aminoglicosídeos) geralmente estão contidos neste V_d. As moléculas que podem atravessar livremente todas as membranas diluem-se na água total do organismo, aproximadamente 41 L. A Figura 2-8 mostra os principais volumes dos líquidos do organismo, e a Tabela 2-1 fornece uma lista de agentes com seus valores de V_d representativos.

Como pode ser observado na Tabela 2-1, o V_d de muitos compostos não corresponde a nenhum compartimento líquido anatomicamente definível. Aceitando-se que as medidas foram feitas corretamente, e que problemas de absorção e eliminação dos fármacos foram evitados com sucesso, diversas explicações podem ser dadas para esses resultados. A equação do V_d fornece somente a distribuição aparente, em parte porque assume que os fármacos são dispersos igualmente. Para ilustrar esse ponto, o Na^+ está presente em quase todos os líquidos orgânicos (com um V_d real de 41 L), mas o V_d aparente (calculado) para o Na^+ é de apenas 18 L. Essa discrepância ocorre porque o Na^+ é expelido ativamente, porém de modo incompleto, da água intracelular. Sempre haverá diferenças entre os valores reais de V_d e os valores calculados com base nas concentrações compartimentais desiguais, quando for o caso de íons distribuídos através de membranas eletricamente polarizadas, ou de eletrólitos fracos presentes em líquidos de diferentes pH, ou ainda de fármacos que sejam transportados ativamente para dentro ou para fora de um espaço aquoso.

TABELA **2-1**

Volumes de Distribuição de Diversos Agentes

AGENTE	V_d (L)	COMPARTIMENTO LÍQUIDO CORRESPONDENTE
Azul de Evans	3	Água plasmática
^{131}Iodo-albumina	3	
Inulina	11	
Manitol	12	Água extracelular
Amoxicilina	15	
Na^+	18	
Enalapril	40	
Ureia	41	Água total do organismo
Lidocaína	77	
Tetraciclina	100	
Atropina	120	
Petidina	300	
Clorpromazina	1.500	
Propofol	4.000	
Cloroquina	13.000	

Valores de V_d enormes, como os registrados para fármacos como o propofol e a cloroquina, em geral são resultantes da ligação com tecidos. O sequestro de compostos em células ou determinados tecidos necessariamente reduz a concentração do fármaco no plasma, levando a um cálculo anormalmente alto de V_d. (De fato, nenhum fármaco poderia ter um V_d real >41 L em um adulto típico.) A ligação a proteínas plasmáticas também pode afetar as determinações de V_d. Como normalmente o fármaco total é quantificado no plasma, a ligação às proteínas plasmáticas superestima artificialmente a concentração do fármaco e diminui o V_d. Caso seja quantificado o fármaco livre, uma ligação significativa a proteínas plasmáticas terá o mesmo efeito que a ligação em sítios extravasculares.

Ligação dos Fármacos e Armazenamento

A permanência de fármacos no organismo é consideravelmente influenciada pela ligação a proteínas e outros componentes teciduais. A redução da concentração de soluto livre causa diminuição

FIGURA **2-8** Compartimentos aquosos do organismo. As membranas que separam o plasma do líquido intersticial, e o líquido intersticial da água intracelular estão indicadas pelas *linhas tracejadas*. Na parte superior da figura estão os respectivos volumes para um homem de 70 kg; na parte inferior estão as porcentagens do peso corpóreo total. Dos fármacos mostrados, *A* fica restrito ao plasma (P), *B* distribui-se pelo compartimento extracelular (plasma + líquido intersticial), e C é disseminado pela água total do organismo.

Rights were not granted to include this figure in electronic media.
Please refer to the printed publication.

da velocidade de passagem pelas membranas e pode alterar a distribuição dos fármacos no equilíbrio, afetando as determinações do V_d. O sequestro de fármacos também pode influenciar nos processos de absorção, biotransformação e eliminação.

Ligação a proteínas plasmáticas

Muitos fármacos associam-se a proteínas plasmáticas, especialmente à albumina. A albumina é a proteína predominante no plasma, contém cerca de 200 grupos funcionais ionizados por molécula e possui a capacidade de ligar muitas substâncias distintas ao mesmo tempo. A segunda proteína plasmática, a α_1-glicoproteína ácida (também conhecida como orosomucoide), é uma importante "aceptora" de agentes básicos ou catiônicos. A transcortina (que é específica para corticosteroides e poucos outros agentes), outras globulinas e diversas lipoproteínas desempenham papel mais limitado na ligação de fármacos.

A união reversível de fármacos a proteínas plasmáticas é semelhante às combinações fármaco-receptor, pois a reação obedece a lei da ação das massas, da seguinte forma:

$$\text{Fármaco} + \text{Proteína} \rightleftharpoons \text{Complexo fármaco-proteína}$$

A ligação possui capacidade limitada porque o número de sítios de ligação é finito. Em concentrações inferiores à constante de dissociação da ligação, a fração ligada é um valor fixo; em concentrações superiores, a fração ligada varia inversamente com a concentração do fármaco. Na clínica, a porcentagem de fármaco ligado geralmente não se altera nas faixas de doses usadas terapeuticamente, e pode-se propor para a maioria dos fármacos um valor fixo de ligação (p. ex., 99% para o diazepam; Tabela 2-2). Os fármacos diferem muito em sua afinidade pelas proteínas plasmáticas; a porcentagem de ligação de agentes individuais varia de 0% a 100%.

A ligação dos agentes no interior do compartimento vascular reduz o gradiente de concentração de fármaco livre através da membrana capilar e retarda sua saída do plasma para o espaço extracelular. À medida que as moléculas livres deixam a circulação, uma parte do fármaco ligado se dissocia de acordo com a lei da ação das massas e se torna disponível para o transporte. A velocidade de distribuição geralmente é alterada pela ligação a proteínas plasmáticas, mas não sua extensão. Existem exceções. A ligação do azul de Evans é tão forte que o composto é quase totalmente retido na corrente sanguínea. Para um fármaco que apresenta 95% de ligação no plasma, pouco mais da metade da dose total permanecerá no espaço intravascular, assumindo-se que o agente não está sequestrado em nenhum outro local. Contudo, os fármacos que se ligam extensivamente a proteínas plasmáticas, mas de forma reversível, ligam-se também a elementos teciduais, diminuindo assim a fração de fármaco no plasma para menos do que um terço do total, mesmo nos casos mais extremos. Uma contribuição para a ligação extravascular é o fato de cerca de 60% do total de albumina do organismo situarem-se no compartimento extravascular, e aproximadamente 4% do conteúdo de albumina total são trocados por hora entre os dois compartimentos.

A reversibilidade da ligação faz com que as proteínas plasmáticas atuem como um reservatório. Os agentes devem ocasionalmente ser administrados em grandes "doses de ataque" para saturar os sítios de ligação e garantir que as concentrações terapêuticas no sítio de ação sejam atingidas. Quando estabelecidos, os reservatórios de fármaco ligado podem proporcionar alguns benefícios. As flutuações na concentração plasmática resultantes dos esquemas intermitentes de dosagem podem ser mantidas em níveis mínimos. À medida que uma dose é absorvida, uma fração se torna ligada, e só será liberada quando a biotransformação e a eliminação reduzirem o título de fármaco livre. Com frequência, a ligação dos fármacos prolonga a duração da ação, o que pode permitir que a administração seja espaçada com mais conveniência do que seria possível de outro modo.

A filtração glomerular e a captação hepática passiva envolvem somente o fármaco livre, isto é, uma ligação significativa pode diminuir a biotransformação e a eliminação de fármacos. Entretanto, quando compostos são captados ativamente ou rapidamente por qualquer outro mecanismo pelos órgãos de eliminação, a reversibilidade instantânea da ligação pode levar a uma taxa de eliminação mais rápida do que o normal. A benzilpenicilina (penicilina G) é secretada na urina tão eficientemente que o fluxo sanguíneo renal torna-se quase completamente livre do antibiótico em uma única passagem. Dado que a ligação à albumina fornece ao rim mais fármaco total por unidade de tempo, a secreção ocorre mais rapidamente do que aconteceria se o fármaco estivesse distribuído de forma mais uniforme pelo organismo.

Duas preocupações clínicas potenciais relacionadas com ligação a proteínas plasmáticas envolvem a variabilidade individual quanto à eficácia de ligação e a possibilidade de interações medicamentosas. As diferenças na ligação de fármacos afetam a concentração de fármaco livre dentro na corrente sanguínea, e podem levar, por um lado, a terapia insuficiente e, por outro, a superdosagens. A incomum sensibilidade ao diazepam observada em pacientes hipoalbuminêmicos deveria ser levada em conta quando o fármaco é utilizado para sedação intravenosa.[16] Na medida em que a ligação de fármacos a proteínas plasmáticas é menos seletiva do que as associações fármaco-receptor, é relativamente comum a ocorrência de competição entre fármacos pelos sítios de ligação. No entanto, tais interações podem assumir significância clínica somente quando os fármacos apresentam alta taxa de ligação, são administrados em doses altas, e possuem margem de segurança estreita ou um V_d pequeno.

Ligação em tecidos

Conforme mencionado previamente, os fármacos capazes de se associarem a proteínas plasmáticas também podem ligar-se a constituintes teciduais. Estas ligações não impedem a movimentação do fármaco para fora da corrente sanguínea, porém diminuem a velocidade de eliminação. Por causa de seu tamanho agregado, o tecido muscular é um reservatório significativo para muitos fármacos. O tecido adiposo também é quantitativamente importante, especialmente para compostos com alta lipossolubilidade. Apesar

TABELA **2-2**

Distribuição de Fármacos na Saliva

FÁRMACO	L*	LIGAÇÃO A PROTEÍNAS (%)	pK_a	RELAÇÃO SALIVA/PLASMA†	
				REPOUSO	ESTIMULAÇÃO
Quinidina	3.000	89	8,8 (b)	3,1	1,3
Sulfamerazina	0,4	88	7,1 (a)	0,69	0,55
Diazepam	820	99	3,3 (b)	1,0	1,0
Etanol	0,5	0	—	1,0	1,0

Adaptado de Feller K, Le Petit G: On the distribution of drugs in saliva and blood plasma, *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 15:468-469, 1977.
*Coeficiente de partição óleo/água (*n*-octanol como óleo).
†Referente ao fármaco não ligado.
a, Ácido; *b*, base.

de a captação no tecido adiposo ser limitada pelo baixo suprimento sanguíneo, esse tecido constitui de 10% a mais de 50% do peso total do organismo, e a maior parte de uma dose de um fármaco lipofílico pode ficar acumulada na gordura por algumas horas. Certos tecidos possuem afinidade incomum por determinados fármacos. A cloroquina e a quinacrina, dois agentes antimaláricos, concentram-se altamente no fígado. A guanetidina e outros compostos de amônio quaternário aderem-se a resíduos carregados negativamente nas secreções mucosas do trato gastrintestinal.

A ligação de fármacos a receptores merece atenção especial. Apesar de importante no sentido farmacológico, a contribuição das interações fármaco-receptor para a quantidade total de ligação em geral é bem pequena. Quando se considera a distribuição por todo o organismo e os vários tipos de captação, a porcentagem de fármaco administrado que realmente chega ao receptor para evocar uma resposta é quantitativamente desprezível.

Armazenamento

A associação entre fármacos e elementos teciduais pode ser tão estável que é apropriado discutir esta ligação em termos de armazenamento. Quando os fármacos são armazenados, eles não estão prontamente disponíveis para liberação e, em geral, não prolongam a duração da ação. Alguns dos exemplos mais comuns de armazenamento envolvem os tecidos mineralizados e a gordura. Os íons com afinidade pelos ossos, como F^- e chumbo, e os quelantes de Ca^{2+}, como as tetraciclinas, podem depositar-se juntamente com os sais ósseos durante a mineralização ou ficarem associados aos cristais de hidroxiapatita existentes. Estando em forma essencialmente insolúvel, a remoção completa dessas substâncias é difícil ou mesmo impossível. A mineralização de ossos e dentes pode beneficiar-se de concentrações apropriadas de F^-, mas a maior parte das alterações induzidas por fármacos é prejudicial. O armazenamento de metais radioativos (p. ex., estrôncio 90) em ossos pode levar ao desenvolvimento de leucemia, sarcoma osteogênico e outras formas de neoplasia. O ácido zoledrônico comporta-se de modo excepcional, pois seu armazenamento em ossos aumenta a duração da ação. Administrado uma vez ao ano para o tratamento da osteoporose pós-menopausa, o ácido zoledrônico é capturado pelo novo osso formado durante o remodelamento e é sequestrado. Mais tarde, à medida que os osteoclastos reiniciam a renovação óssea naquela área, o ácido zoledrônico então liberado inibe a continuação da atividade dessas células.

Diversos anestésicos gerais (p. ex., sevoflurano) e alguns inseticidas lipofílicos (p. ex., clorofenotano, também conhecido como DDT) geralmente são capturados pela gordura. Apesar de esse armazenamento não ser perigoso, a liberação lenta dessas substâncias tem sido associada a vários problemas médicos.[31,41] A proteínas plasmáticas não costumam estar associadas ao armazenamento de fármacos, apesar de o ácido 3-hidroxi-2,4,6-tri-iodo-α-etilidrocinâmico, um contraste radiológico atualmente obsoleto, exibir uma meia-vida de ligação ($t_{1/2}$; nesse caso, o tempo necessário para metade do fármaco ligado dissociar-se da albumina) de aproximadamente 2,5 anos.

Redistribuição

Fármacos altamente lipofílicos, especialmente quando administrados por via intravenosa em bolo, possuem a característica de passar por várias fases de distribuição: uma transferência inicial para os órgãos muito vascularizados (cérebro, coração, rins, fígado e pulmões), seguida pela redistribuição progressiva para tecidos menos vascularizados (músculo, pele e finalmente, tecido adiposo). Quando o órgão-alvo do fármaco possui alto fluxo sanguíneo por unidade de massa, a redistribuição pode acarretar término abrupto dos efeitos. O tiopental foi extensamente estudado a esse respeito (Fig. 2-9).[32] O início da anestesia com o tiopental é quase instantâneo; entretanto, a consciência é perdida apenas temporariamente, e o paciente desperta em aproximadamente 15 minutos. O rápido início e a breve duração do efeito do tiopental refletem a rapidez com que o agente se equilibra entre o sangue e o SNC. Pouco após o pico encefálico ser atingido (em 30 a 90 segundos), a concentração começa a diminuir à medida que o tiopental continua a ser absorvido pela massa muscular relativamente grande. A consciência retorna quase ao mesmo tempo em que o músculo

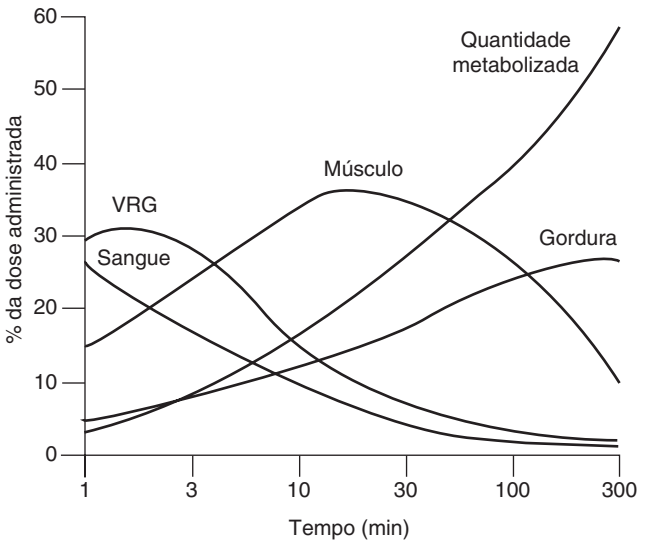


FIGURA **2-9** Redistribuição do tiopental. *VRG*, grupo de tecidos ricos em vasos (*vessel-rich group*), incluindo cérebro, coração, pulmões, rins e fígado. (Redesenhado de Saidman LJ: Uptake, distribution and elimination of barbiturates. In Eger E II, editor: *Anesthetic uptake and action*, Baltimore, 1974, Williams & Wilkins.)

alcança o equilíbrio com o sangue. Depois disso, as concentrações no cérebro e no músculo ficam paralelas à curva de decaimento do plasma com a lenta passagem do fármaco para o tecido adiposo. Se não fosse a redistribuição o tiopental seria um fármaco de relativa longa-duração, pois seu $t_{1/2}$ metabólico é de aproximadamente 10 horas. Quando o reservatório do tecido adiposo torna-se saturado com injeções repetidas, o tiopental assume as características de um anestésico de longa duração.

Saliva

A transferência de fármacos para a saliva pode ser encarada como uma forma de redistribuição, pois os fármacos recuperam o acesso à circulação sistêmica após a saliva ser deglutida. Apesar de não estar envolvida na eliminação de fármacos, a passagem de agentes para a saliva é de interesse farmacológico em outros dois aspectos. Primeiro, os fármacos que ganham acesso ao ambiente oral a partir da circulação sistêmica podem afetar microrganismos ou a superfície dos tecidos bucais. Apesar de essas influências geralmente serem indesejáveis, um fármaco desenvolvido para efeito local, como a prevenção de cáries, poderia ser administrado por via sistêmica de modo a atingir uma concentração terapêutica mantida na saliva, evitando a necessidade de aplicações intraorais. O segundo interesse farmacológico da saliva vem do fato de que as determinações de fármacos na saliva podem fornecer uma medida não invasiva de sua concentração plasmática livre. Como a concentração livre do fármaco no plasma tende a ser o principal determinante da resposta do paciente, a quantificação do fármaco na saliva para a terapêutica tem grande potencial. Os estudos clínicos documentaram uma complexa correlação entre os níveis de fármacos no plasma e na saliva, a qual deve ser completamente compreendida antes que a monitorização salivar possa ser utilizada com sucesso.[4,46]

Os fármacos podem penetrar nos líquidos orais provindo de diversas fontes: (1) difusão passiva através das células alveolares e dos dutos das glândulas salivares; (2) transporte ativo para a saliva; (3) difusão passiva através do epitélio oral, e (4) fluxo de volume dos líquidos a partir do sulco crevicular gengival. Dessas opções, a primeira é a mais importante, e a quarta a menos importante (exceto para fármacos que não podem ter acesso por nenhuma outra via). Como mostrado na Tabela 2-2, a concentração salivar de um fármaco é influenciada por diversos fatores.[11] Os agentes que são relativamente lipossolúveis (p. ex., o diazepam) ou de tamanho muito pequeno (p. ex., o etanol) normalmente não têm

dificuldade em entrar em equilíbrio com a saliva. Como somente a fração livre de um fármaco está envolvida na distribuição através da membrana e como o compartimento salivar é bem pequeno quando comparado ao espaço intravascular total, a ligação a proteínas não afeta a relação saliva/plasma do fármaco livre (p. ex., diazepam e paracetamol). Com relação aos eletrólitos fracos, a disparidade de pH entre o plasma e a saliva, que é mais ácida, faz com que as bases de pKa superior a 5,5 (p. ex., quinidina) fiquem concentradas na saliva, e o efeito oposto para ácidos com pKa inferior a 8,5 (p. ex., sulfamerazina). Finalmente, a velocidade do fluxo salivar pode alterar as concentrações intraorais de pelo menos duas formas. O aumento da produção salivar pode superar a velocidade de difusão de fármacos com lipossolubilidade moderada ou baixa (p.ex., paracetamol), reduzindo a relação saliva/plasma. Além disso, o pH da saliva estimulada tende a aproximar-se de 7,4, eliminando a distribuição desigual dos fármacos com base no pH (p. ex., quinidina). Para alguns ácidos fracos (p. ex., sulfamerazina), essas duas influências sobre a concentração de fármacos podem tender a cancelar-se mutuamente.

O transporte ativo é um "coringa" com respeito à previsibilidade da entrada de fármacos na saliva baseada em suas características fisioquímicas. A digoxina é secretada ativamente na saliva pela glicoproteína-P, fator que efetivamente duplica a relação saliva/plasma esperada de 1/1 para fármacos neutros bem lipossolúveis. A coadministração de inibidores da glicoproteína P reduz de forma significativa a relação saliva/plasma, da mesma forma que os polimorfismos que alteram a atividade da glicoproteína P.[5]

METABOLISMO

A biotransformação metabólica é a principal via para o término dos efeitos farmacológicos, e costuma ser um pré-requisito para a eliminação de agentes químicos lipossolúveis. Do ponto de vista evolucionário, os mecanismos de biotransformação de substâncias lipossolúveis para compostos com menor coeficiente de partição óleo/água parecem necessários para os vertebrados de vida terrestre. A restrição para eliminação de produtos de excreção em volumes limitados de água imposta aos animais terrestres impede a eliminação de fármacos com alta lipossolubilidade. Nos seres humanos, os rins representam a principal via para a eliminação de fármacos. Todos os compostos presentes na forma livre no plasma estão presentes no filtrado glomerular. Os compostos polares tendem a permanecer no túbulo renal durante a fase de reabsorção da formação da urina, enquanto os agentes químicos lipossolúveis difundem-se de volta para a circulação sistêmica. Como a concentração urinária de um não eletrólito lipossolúvel deve, teoricamente, igualar-se à concentração livre no plasma, a taxa de eliminação renal (levando-se em conta um débito urinário de 1 L/dia a 1,5 L/dia) é pequena para fármacos que possuem um V_d relativamente grande. Já os seres de habitat aquático encontram pouca dificuldade em eliminar os agentes químicos lipofílicos. As substâncias com alto coeficiente de partição óleo/água difundem-se rapidamente pela membrana das guelras e se perdem na água circundante. Os sistemas enzimáticos altamente desenvolvidos para a metabolização de fármacos nas espécies terrestres muitas vezes estão ausentes nos organismos marinhos e de água doce.

Historicamente, o termo *destoxificação* foi utilizado em referência à biotransformação de fármacos. Apesar de diversos compostos serem transformados em metabólitos inertes pela transformação metabólica, esse não é sempre o caso. Diversos fármacos produzem metabólitos com atividade total ou parcial, e alguns dão origem a derivados com efeitos novos ou altamente tóxicos. Um número crescente de agentes necessita de ativação química para exercer seu efeito terapêutico (p. ex., ciclofosfamida, mercaptopurina, metildopa e sulindaco). A melhor generalização possível a respeito da biotransformação de fármacos é que os agentes são, ao final, convertidos a compostos polares, relativamente não lipossolúveis, que são suscetíveis a eliminação renal, biliar, ou ambas.

A biotransformação de fármacos pode ser dividida de acordo com os tipos de reações envolvidas e onde elas ocorrem. As reações não sintéticas incluem as diversas transformações da estrutura da molécula: oxidação, redução e hidrólise. Esses eventos também são denominados reações de fase I porque frequentemente representam o estágio inicial da biotransformação. Um desfecho comum das reações de fase I é a adição ou a exposição de um ou mais grupamentos funcionais: —COOH, —NH_2, —O, —OH, ou —SH. As reações sintéticas, ou reações de fase II, consistem na conjugação de fármacos ou seus metabólitos com grupamentos funcionais, fornecidos por cofatores endógenos. Os fármacos podem ser biotransformados por praticamente qualquer órgão do organismo, porém, quantitativamente, os sistemas de enzimas mais importantes para a biotransformação de substâncias exógenas estão localizados no fígado.

Biotransformação Microssômica Hepática

Cada hepatócito contém uma extensa rede de retículo endoplasmático liso que catalisa a biotransformação de diversos agentes químicos endógenos (p. ex., bilirrubina, tiroxina e esteroides). Os estudos dos elementos reticulares fragmentados isolados juntamente com outras membranas estruturais na forma de microssomos mostraram que numerosos fármacos também são quimicamente modificados por enzimas que se localizam nesta organela subcelular. O maior número de reações envolve oxidação; não obstante, ainda podem ocorrer redução, hidrólise e conjugação com ácido glicurônico.

Oxidação

A oxidação de fármacos leva à formação de compostos que tendem a ser mais polares, relativamente mais hidrofílicos e com menos capacidade de entrar nas células e ligar-se a elementos teciduais. As oxidações microssômicas são catalisadas por um grupo de oxidases de função mista, assim chamadas porque um átomo de um dímero de oxigênio é incorporado ao fármaco, enquanto o outro é convertido em água por adição de dois átomos de hidrogênio. O citocromo P450 (CYP) possui grande significância na oxidação microssômica por ser o componente que realmente se liga ao fármaco durante a biotransformação. Esta hemoproteína – em realidade um grupo de isoenzimas intimamente correlatas – foi designada P450 porque, quando em combinação em seu estado reduzido com o monóxido de carbono, apresenta um pico de absorção a 450 Å. Em seres humanos já foram identificadas quase 18 distintas famílias de CYP, codificadas em 57 genes;[37] as principais enzimas envolvidas na biotransformação de fármacos estão apresentadas na Figura 2-10.[10]

Em conjunto, a superfamília CYP constitui até 20% do conteúdo total de proteínas dos microssomos hepáticos. Ela atua como o aceptor terminal de elétrons em uma cadeia de transporte que também inclui a coenzima nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida (NADPH) e a flavoproteína NADPH-citocromo P450 óxido-redutase (Fig. 2-11). Em seu conjunto, as enzimas do citocromo P450 possuem a singular capacidade de reagir com uma ampla diversidade de compostos químicos. O único requisito identificado para a oxidação microssômica é que o fármaco ultrapasse as membranas da célula o suficiente para alcançar a hemoproteína. A Tabela 2-3 lista as principais enzimas CYP em humanos e alguns fármacos que são biotransformados por elas, e fármacos que podem inibir ou induzir suas atividades.

A via geral para oxidação dos fármacos pelo sistema enzimático microssômico hepático é apresentado na Figura 2-12. O fármaco inicialmente liga-se a uma enzima CYP oxidada (Fe^{3+}). Esse complexo aceita um elétron proveniente da oxidação do NADPH catalisada pela flavoproteína. A seguir, é produzida uma estrutura ternária pela inclusão de oxigênio molecular. A adição de um segundo elétron e subsequentemente de dois prótons causa ruptura do complexo, com regeneração da enzima CYP, produção de uma molécula de água e liberação do fármaco oxidado.

Algumas oxidações microssômicas são realizadas por uma segunda superfamília de enzimas: as flavina mono-oxigenases (FMOs). Os substratos dessas enzimas contêm átomos nucleofílicos (nitrogênio, enxofre, fósforo e selênio) e incluem fármacos comuns, como a nicotina e a cimetidina. Os produtos de oxidação são semelhantes aos produzidos pelas enzimas CYP, exceto que as FMOs raramente produzem intermediários reativos. Como

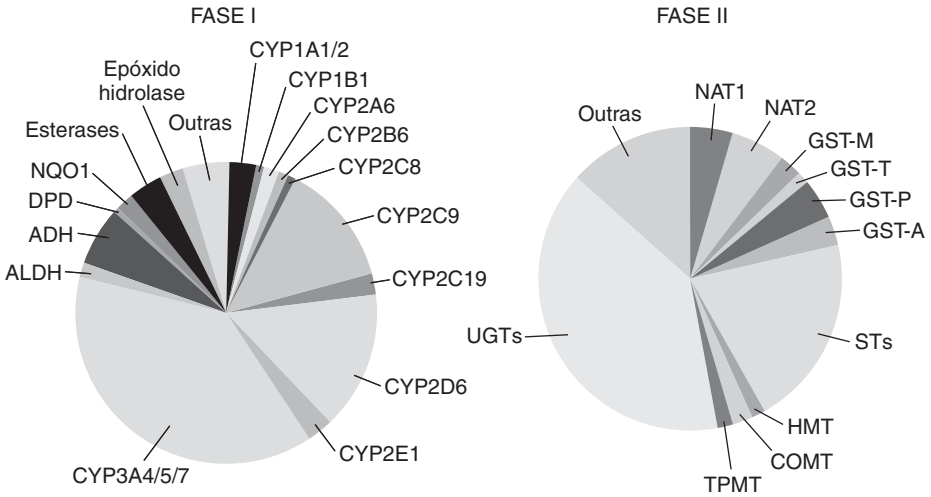


FIGURA **2-10** Principais enzimas envolvidas na biotransformação de fármacos. A porcentagem de contribuição de cada enzima no processo de biotransformação de fase I e de fase II de fármacos está representada pelo tamanho relativo de cada seção do gráfico correspondente. *ADH*, Álcool desidrogenase; *ALDH*, aldeído desidrogenase; *CYP*, citocromo P450; *DPD*, diidropirimidina desidrogenase; *NQO1*, NAD(P)H:quinona óxido-redutase (ou DT diaforase); *COMT*, catecol-O-metil transferase; *GST*, glutationa S-transferase; *HMT*, histamina metiltransferase; *NAT*, N-acetil-transferase; *STs*, sulfotransferases; *TPMT*, tiopurina metiltransferase; *UGTs*, uridina difosfato glicuronosil-transferases. (Adaptado de Evans WE, Relling MV: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics, *Science* 286:487-491, 1999.)

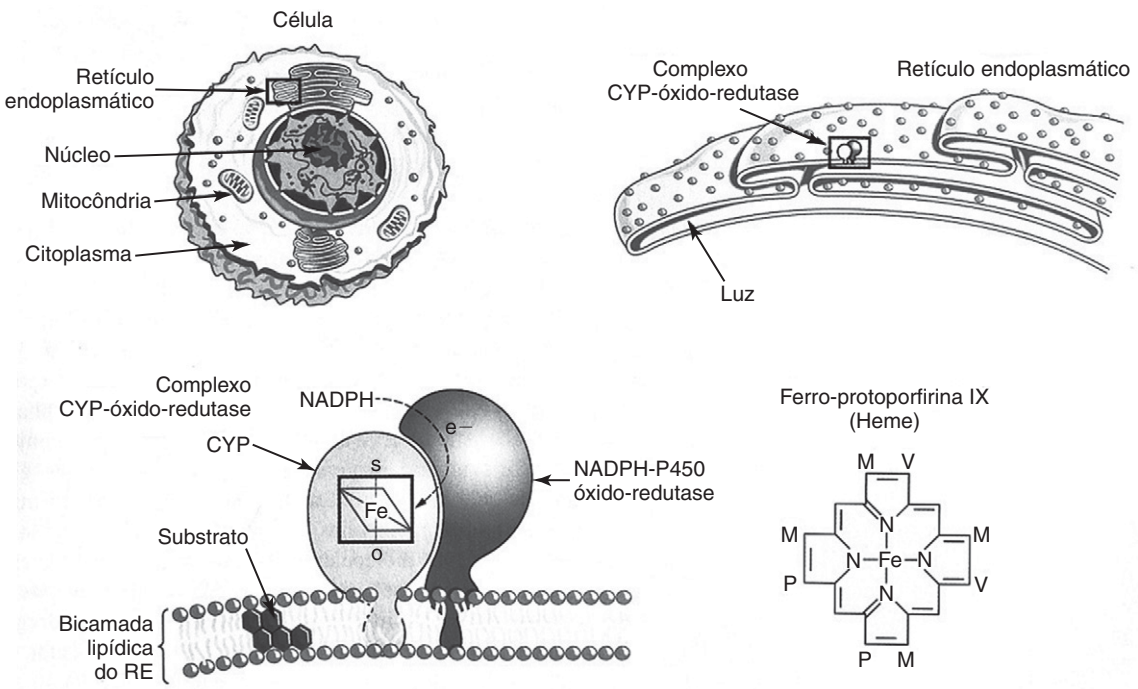


FIGURA **2-11** Localização do citocromo P450 (*CYP*) no retículo endoplasmático (*RE*). A figura mostra níveis microscópicos crescentes de detalhes, expandindo as áreas sequencialmente dentro de cada quadrado. Os CYPs estão principalmente imersos na superfície citoplasmática da membrana do RE. Uma segunda enzima, a NADPH-citocromo P450 óxido-redutase, transfere, quando possível, elétrons para o CYP na presença de oxigênio molecular, oxida substratos xenobióticos, muitos dos quais são hidrofóbicos e se dissolvem no RE. Uma espécie óxido-redutase única transfere elétrons para todas as isoformas de CYP no RE. Cada CYP contém um anel ferro-protoforfirina que liga e ativa o oxigênio. As substituições no anel são de grupamentos metila (*M*), propionil (*P*) e vinil (*V*). (De Gonzalez FJ, Tukey RH: Drug metabolism. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11ª ed., New York, 2006, McGraw-Hill.)

muitos fármacos podem ser substratos para ambas as superfamílias, em geral desconhece-se a contribuição exata de cada via catalítica para o metabolismo desses agentes.

A oxidação de um fármaco pode dar origem a diversos produtos diferentes. O oxigênio pode ser incorporado na forma de um álcool, aldeído, epóxido, cetona ou ácido carboxílico em estruturas como resíduos alifáticos, anéis aromáticos, grupamentos amino, e grupamentos sulfurados. O oxigênio também pode substituir um átomo de enxofre (dessulfuração) ou um grupamento amino (desaminação), ou ele pode desaparecer do metabólico e ficar ligado a uma unidade de hidrocarboneto liberada durante a desalquilação de nitrogênio, oxigênio, ou enxofre. Os diversos tipos de oxidações microssômicas são revistos juntamente com outras reações de fase I na Tabela 2-4.

TABELA **2-3**

Principais Enzimas do Citocromo P450 e Substratos, Inibidores e Indutores Representativos

CYP	SUBSTRATOS	INIBIDORES	INDUTORES
1A1/2	Paracetamol, amitriptilina, cafeína, clozapina, estradiol, haloperidol, imipramina, mexiletina, naproxeno, ondansetrona, propranolol, ropivacaína, tamoxifeno, teofilina, ***R***-varfarina, zileutona	Amiodarona, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, eritromicina, suco de pomelo (*grapefruit*), insulina, ticlopidina	Benzo[*a*]pireno, brócolis, carne grelhada, modafinila, nafcilina, omeprazol, rifampicina
2A6	Paracetamol, halotano, nicotina, nitrosaminas, ácido valproico	Antifúngicos azoicos, pilocarpina, tranilcipromina	Barbitúricos, dexametasona, rifampicina
2B6	Bupropiona, ciclofosfamida, ifosfamida, metadona	Anlodipina, metimazol, tiotepa, tretinoína	Barbitúricos, diidropiridinas, ifosfamida, lovastatina, rifampicina
2C8/9	Amitriptilina, celecoxibe, fluoxetina, fluvastatina, losartana, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais[i]; hipoglicemiantes orais, fenobarbital, fenitoína, sulfafenazol, S-varfarina, tamoxifeno	Amiodarona, antifúngicos azoicos, fluvastatina, lovastatina, metronidazol, paroxetina, ritonavir, sertralina, trimetoprima, zafirlucaste	Barbitúricos, diidropiridinas, ifosfamida, rifampicina
2C18/19	Amitriptilina, citalopram, diazepam, indometacina, naproxeno, fenobarbital, fenitoína, primidona, progesterona, propranolol, inibidores da bomba de prótons	Cloranfenicol, cimetidina, fluoxetina, fluvoxamina, cetoconazol, modafinila, omeprazol, paroxetina, ticlopidina, topiramato	Aspirina, barbitúricos, carbamazepina, noretindrona, rifampicina
2D6	Anfetamina, bloqueadores β-adrenérgicos, clorfeniramina, clomipramina, clozapina, codeína, dextrometorfano, encainida, flecainida, fluoxetina, haloperidol, hidrocodona, metoclopramida, mexiletina, ondansetrona, oxicodona, paroxetina, propoxifeno, risperidona, selegilina, tioridazina, tramadol, antidepressivos tricíclicos, venlafaxina	Amiodarona, antipsicóticos, celecoxibe, cimetidina, cocaína, fluoxetina, metadona, metoclopramida, paroxetina, quinidina, ritonavir, sertralina, terbinafina, ticlopidina, venlafaxina	Dexametasona, rifampicina
2E1	Paracetamol, etanol, sildenafila, teofilina, anestésicos inalatórios voláteis	Dissulfiram, propofol, antidepressivos tricíclicos	Colchicina, etanol, isoniazida, tretinoína
3A4/5/7	Paracetamol, alfentanila, alprazolam, amiodarona, atorvastatina, buspirona, clorfeniramina, cocaína, cortisol, ciclosporina, dapsona, diazepam, diidroergotamina, diidropiridinas, diltiazem, dronabinol, etinil-estradiol, fentanila, indinavir, lidocaína, lovastatina, macrolídeos, metadona, miconazol, midazolam, mifepristona, modafinila, ondansetrona, paclitaxel, progesterona, quinidina, ritonavir, saquinavir, sildenafila, espironolactona, sufentanila, sulfametoxazol, tacrolimo, tamoxifeno, testosterona, trazodona, triazolam, verapamil, zaleplona, zolpidem	Amiodarona, atazanavir, cloranfenicol, cimetidina, ciprofloxacina, claritromicina, diidroergotamina, diltiazem, doxiciclina, eritromicina, felodipina, fluoxetina, fluvoxamina, glicocorticoides, suco de pomelo (*grapefruit*), antivirais anti-HIV, itraconazol, cetoconazol, nefazodona, sildenafila, verapamil	Barbitúricos, carbamazepina, glicocorticoides, ifosfamida, modafinila, nevirapina, fenitoína, rifampicina, erva-de-são-joão, troleandomicina

HIV (human immunodeficiency virus), vírus da imunodeficiência humana.
[i]Nota da Revisão Científica: Embora a terminologia química mais correta aconselhe o termo "esteroide", para os anti-inflamatórios é mais ou menos consensual entre os farmacologistas do Brasil usar "esteroidal", "esteroidais", e assim figuram neste livro.

Redução

A redução microssômica de fármacos limita-se a moléculas com grupamentos nitro ou carbonila ou ligações azo. Reações similares também podem ser mediadas por enzimas não microssômicas do organismo, mas a maioria das reduções desse tipo parece resultar principalmente da ação de bactérias entéricas. Quando a redução ocorre em um ponto da molécula, a oxidação costuma ocorrer em outro sítio, e o produto final é mais polar, apesar da adição inicial de átomos de hidrogênio.

Hidrólise

A hidrólise de compostos éster ou amida resultando na produção de duas entidades menores, cada uma com uma terminação polar, ocasionalmente depende de enzimas microssômicas. A hidrólise do éster petidina e a clivagem de anestésicos locais tipo amida e seus metabólitos oxidados são dois exemplos importantes de hidrólise microssômica. A epóxido hidrolase, responsável pela biotransformação de intermediários altamente reativos e tóxicos formados durante as reações de oxidação microssômica, produz produtos diidrodiol inativos.

Desalogenação

Diversos compostos, como o clorofenotano e alguns anestésicos gerais voláteis (p. ex., halotano e sevoflurano), são desalogenados por enzimas microssômicas. As reações são complexas e podem envolver tanto passos oxidativos quanto redutivos, e podem resultar na formação de metabólitos potencialmente tóxicos.[31]

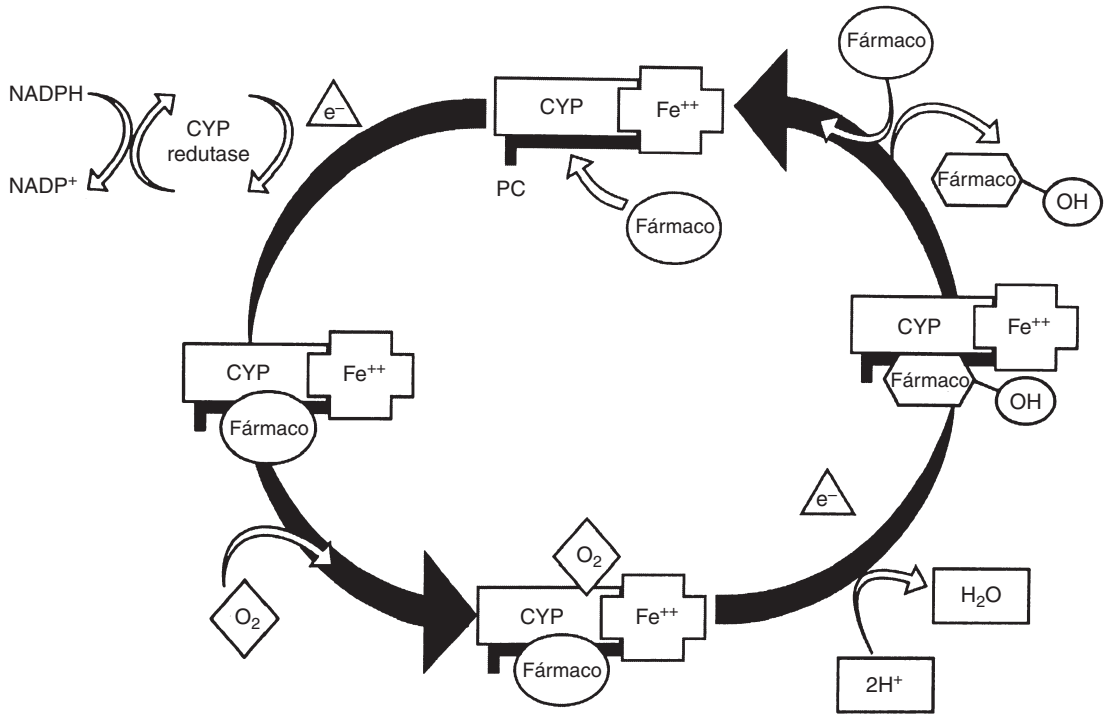


FIGURA **2-12** Oxidação microssômica. O fármaco livre entra no ciclo (*no alto, à direita*) e é complexado ao CYP, com seu heme no estado oxidado (Fe^{3+}), na presença de fosfatidilcolina (*PC*). O Fe^{3+} é reduzido (Fe^{2+}) por um elétron (e^-) gerado pela oxidação do NADPH a $NADP^+$ pela enzima NADPH-citocromo P450 óxido-redutase (CYP redutase, *no alto à esquerda*). O complexo reduzido absorve oxigênio molecular (O_2, *embaixo, no centro*). A adição de um segundo e^- e dois prótons ($2H^+$, *embaixo, à direita*) leva à geração de uma molécula de água (H_2O), oxidação do fármaco (neste caso, hidroxilação), e oxidação do Fe^{2+} para Fe^{3+}. O ciclo completa-se com a liberação do fármaco oxidado. (Adaptado de Markey SP: Pathways of drug metabolism. In Atkinson AJ Jr, Abernethy DR, Daniels CE *et al*, editores: *Principles of clinical pharmacology*, 2ª ed., Amsterdam, 2007, Elsevier.)

Conjugação glicurônica

A combinação de compostos com o ácido glicurônico é a única reação de fase II catalisada por enzimas microssômicas (neste caso, por um grupo de glicuronil-transferases). Originalmente derivado da glicose, o ácido glicurônico é transferido do seu doador, o difosfato de uridina, para um centro reativo apropriado situado na molécula do fármaco (Tabela 2-5). O conjugado glicurônico produzido é eliminado na bile ou na urina, frequentemente por meio de secreção ativa (Fig. 2-7). Em contraste, com muitas reações de fase I, a conjugação com ácido glicurônico quase invariavelmente acarreta perda total da atividade farmacológica. Uma importante exceção dessa regra é a morfina-6-glicuronídeo, que, quando injetada no SNC, mostra-se 100 vezes mais potente como analgésico.[40] Alguns glicuronídeos eliminados na bile estão sujeitos a hidrólise por β-glicuronidases bacterianas e intestinais. Caso retenha lipossolubilidade suficiente, o fármaco liberado pode ser reabsorvido. A glicuronidação é uma via metabólica quantitativamente significativa para muitos fármacos e seus metabólitos. Para agentes como a morfina, ela representa a principal forma de biotransformação.

Biotransformação não Microssômica

O padrão de biotransformação de fármacos mediada por enzimas não microssômicas é bem diferente do sistema microssômico. Apesar de importante, o fígado nem sempre é predominante nas biotransformações não microssômicas. Os diversos tipos principais de reações não sintéticas já descritos também ocorrem, mas não na mesma frequência. Em geral, os fármacos devem apresentar semelhança com os substratos naturais para serem biotransformados pela maioria das enzimas não microssômicas. A grande falta de especificidade que ocorre na oxidação microssômica não ocorre neste caso. Apesar de o envolvimento de enzimas citosólicas ser mais comum, enzimas associadas ao núcleo, à mitocôndria e à membrana plasmática também desempenham seu papel. As esterases plasmáticas são um exemplo importante de enzima extracelular envolvida na biotransformação de fármacos.

Oxidação

As enzimas não microssômicas são responsáveis pela oxidação de diversos compostos. Determinados álcoois e aldeídos são oxidados por desidrogenases presentes no citosol hepático. Outras reações de oxidação incluem a desaminação oxidativa de fármacos como a tiramina e a fenilefedrina pelas enzimas mitocondriais encontradas no fígado, nos rins e em outros órgãos, e a hidroxilação dos derivados purínicos teofilina e alopurinol pela xantina oxidase.

Redução

As enzimas não microssômicas promovem a hidrogenação de duplas ligações e a remoção de átomos de oxigênio por meio da reversão da via de desidrogenação normal. A redução do hidrato de cloral a tricloroetanol pela álcool desidrogenase é frequentemente ditada como exemplo desse último tipo de reação.

Hidrólise

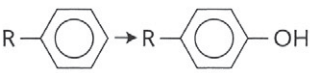
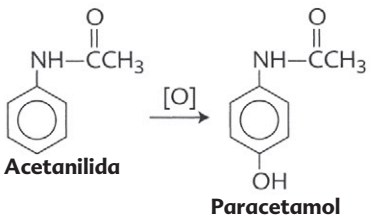
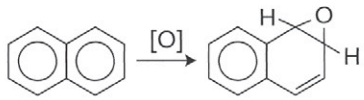
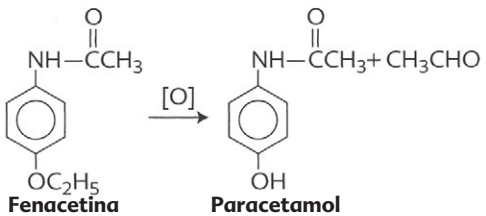
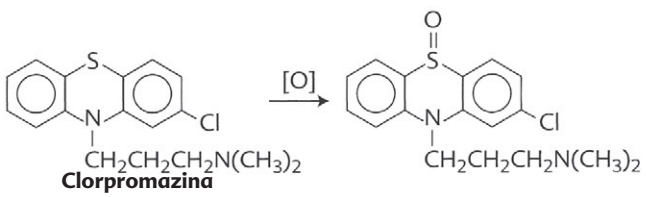
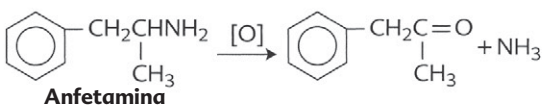
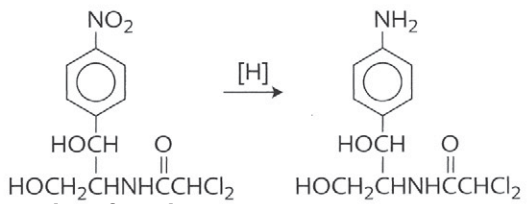
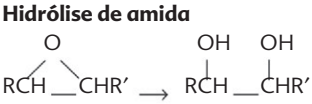
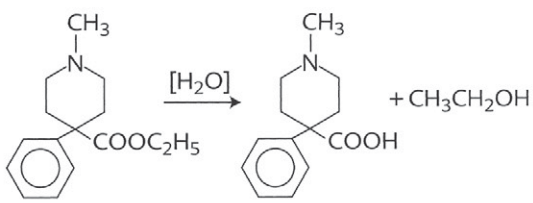
A maioria das reações hidrolíticas de substâncias estranhas dependem de enzimas esterásicas e amidásicas não microssômicas. São encontradas esterases inespecíficas por todo o organismo, mas os dois sítios mais importantes, em virtude de sua capacidade hidrolítica e acessibilidade para os fármacos, são o fígado e o plasma. Os anestésicos locais tipo éster, como a procaína e a benzocaína, são hidrolisados por essas enzimas. Exceto para as peptidases do sangue e de outros tecidos responsáveis pela lise de polipeptídeos farmacologicamente ativos, a maior parte da atividade amidásica encontra-se no fígado.

Reações de conjugação

Diversas reações de síntese são catalisadas por transferases não microssômicas. Assim como ocorre com a síntese microssômica

TABELA **2-4**

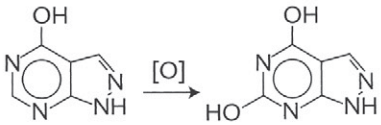
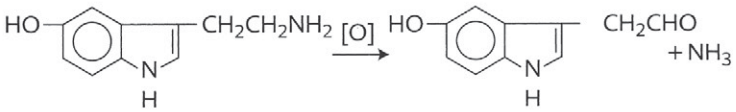
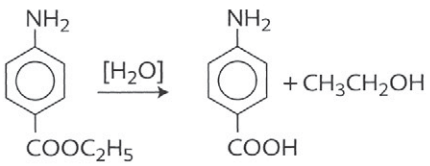
Reações de Fase I – Biotransformações

REAÇÃO	EXEMPLO
Sistema Enzimático Microssômico	
Oxidação	
$RCH_2R' \rightarrow RCHR'$ (OH) **Hidroxilação alifática**	
 **Hidroxilação aromática**	
$RNHR' \rightarrow RNR'$ (OH) **N-hidroxilação**	
	 **Acetanilida** → **Paracetamol**
$RCH=CHR' \rightarrow RCH(O)CHR'$ **Epoxidação**	
	 **Naftaleno**
$RNHR' \rightarrow RNH_2 + R'=O$ **N-desalquilação**	
$ROR' \rightarrow ROH + R'=O$ **O-desalquilação**	
$RSCH_3 \rightarrow RSH + CH_2O$ **S-desmetilação**	
	 **Fenacetina** → **Paracetamol**
$(R)_3N \rightarrow (R)_3N=O$ **N-oxidação**	
$RSR' \rightarrow RSR'$ (O) **Sulfoxidação**	
	 **Clorpromazina**
$R_2CHNH_2 \rightarrow R_2CO + NH_3$ **Desaminação**	
$RSH \rightarrow ROH$ **Dessulfuração**	
	 **Anfetamina**
Redução	
$RCR' \rightarrow RCHR'$ (O, OH) **Redução de carbonila**	
$RNO_2 \rightarrow RNH_2$ **Nitrorredução**	
$RN=NR' \rightarrow RNH_2 + R'NH_2$ **Azorredução**	
	 **Cloranfenicol**
Hidrólise	
$RCOOR' \rightarrow RCOOH + R'OH$ **Hidrólise de éster**	
$RNHCOR' \rightarrow RNH_2 + R'COOH$ **Hidrólise de amida**	
 **Epóxido hidrolase**	
	 **Petidina**
Desalogenação Reações diversas	
	$CF_3CHBrCl \xrightarrow{[O]} CF_3COOH$ **Halotano**

Continua

TABELA **2-4**

Reações de Fase I – Biotransformações — cont.

REAÇÃO	EXEMPLO
Enzimas não microssômicas	
Oxidação	
$RCH_2OH \rightarrow RCHO$ **Álcool desidrogenação** $RCHO \rightarrow RCOOH$ **Oxidação de aldeído**	$CH_3CH_2OH \xrightarrow{[O]} CH_3CHO$ **Etanol**
 **Hidroxilação alifática** **Hidroxilação aromática**	 **Alopurinol**
$RCH_2NH_2 \rightarrow RCHO + NH_3$ **Desaminação**	 **5-Hidroxitriptamina**
Redução $ROH \rightarrow RH$ **Álcool redução**	$Cl_3C{-}CHOH{-}OH \xrightarrow{[H]} Cl_3C{-}CH_2OH + H_2O$ **Hidrato de cloral** **Tricloroetanol**
Reações diversas	$(C_2H_5)_2NC(=S){-}S{-}S{-}C(=S)N(C_2H_5)_2 \xrightarrow{[H]} 2(C_2H_5)_2NCSH$ **Dissulfiram**
Hidrólise $RCOOR' \rightarrow RCOOH + R'OH$ **Hidrólise de éster** $RNHCOR' \rightarrow RNH_2 + R'COOH$ **Hidrólise de amida**	 **Benzocaína**

de glicuronídeos, o organismo normalmente fornece um grupamento ácido (p. ex., sulfato, acetato, cisteína, glicina, glutamina ou ribosídeo fosfato) ligado a um cofator especial ou a uma molécula transportadora. A adição de grupamentos metila a fenóis, mercaptanos e aminas pode dar origem a compostos menos polares, mas mesmo aqui as reações subsequentes de oxidação ou conjugação diminuem a lipossolubilidade. No caso das aminas, a metilação pode aumentar a polaridade, assim como na formação de um cátion de amônio quaternário. As contribuições quantitativas das diversas reações de fase II estão ilustradas na Figura 2-10.

A conjugação com glutationa é incomum, pois seu alvo são metabólitos altamente reativos, como os epóxidos e as quinonas, e pode ocorrer por meio enzimático ou não enzimático. Apesar de ser uma via de menor relevância quantitativa, a conjugação com glutationa costuma ter importância majoritária na prevenção de toxicidade farmacológica induzida pela biotransformação.

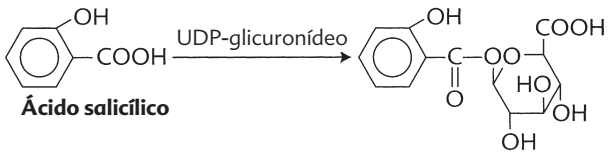
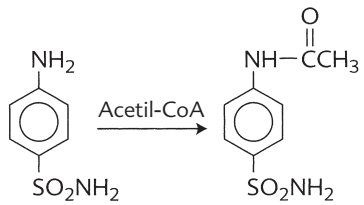
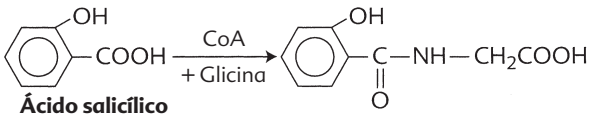
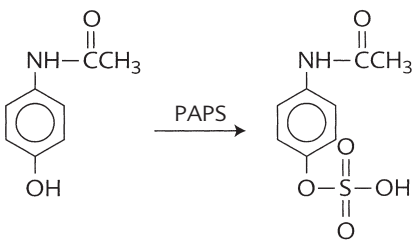
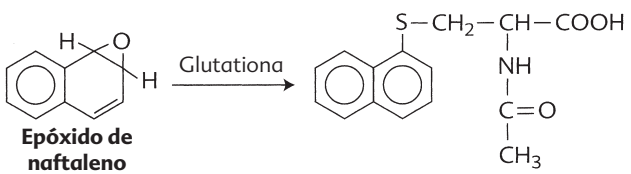
Podem-se esperar reações de fase II sempre que um fármaco tem um ou mais dos centros reativos listados na Tabela 2-5. Em geral, tais conjugações levam ao término do efeito do fármaco, à diminuição do V_d aparente e à aceleração da eliminação do fármaco por processos de secreção ativa.

Metabolismo não Hepático

Embora seja apropriado concentrar-se no fígado quando se considera a biotransformação, outros órgãos contêm enzimas (incluindo membros da família CYP) biotransformadoras que contribuem para a biotransformação microssômica e não microssômica de fármacos. Ocasionalmente aproveita-se essa capacidade no preparo de pró-fármacos que são metabolicamente ativados nos tecidos-alvo. O uso anteriormente mencionado da levodopa para evitar a barreira hematencefálica é um exemplo deste método. Outro exemplo é a administração do aciclovir, um pró-fármaco antiviral que é convertido na forma de nucleotídeo ativo nas células afetadas (Cap. 40). Em função da localização e do suprimento sanguíneo, determinados órgãos desempenham papel especial na biotransformação de fármacos. Conforme já discutido no contexto da biodisponibilidade, o intestino, isoladamente ou em conjunto com o fígado, pode biotransformar alguns fármacos tão completamente que a via oral não pode ser utilizada para sua administração. A CYP3A4 é a principal enzima envolvida neste caso. O rim é bem apropriado para a realização de biotransformação, já que possui um sistema enzimático microssômico bem desenvolvido e recebe um grande suprimento sanguíneo; a glicuronidação renal é uma atividade especialmente importante.

TABELA **2-5**

Reações de Fase II – Conjugações

REAÇÃO DE CONJUGAÇÃO (COFATOR)	SUBSTRATOS	EXEMPLOS
Síntese do glicuronídeo (difosfato de uridina)	Aminas Ácidos carboxílicos Álcoois Fenóis Mercaptanos	 **Ácido salicílico**
Acetilação (coenzima A)	Aminas Hidrazinas	 **Sulfanilamida**
Conjugação com glicina (coenzima A)	Ácidos carboxílicos	 **Ácido salicílico**
Metilação (S-adenosilmetionina)	Aminas Fenóis Mercaptanos	 **Norepinefrina**
Adição de sulfato (3′-fosfoadenosina-5′-fosfossulfato)	Aminas aromáticas Álcoois Fenóis	 **Paracetamol**
Outras reações (diversas)	Purinas Pirimidinas Epóxidos e outros metabólitos reativos	 **Epóxido de naftaleno**

Recentemente, o papel dos pulmões na inativação/eliminação de fármacos tem constituído uma área de investigação relevante. Por meio da circulação pulmonar, quase todo o sangue é exposto ao tecido pulmonar em cada circulação. Estudos demonstraram que os pulmões são o principal local para biotransformação de compostos endógenos carreados pelo sangue, como bradicinina, angiotensina I, prostaglandinas e aminas biogênicas.[45] Seu papel na biotransformação de compostos puramente exógenos foi minimizado anteriormente, já que o fígado possui um grande conteúdo de enzimas metabolizadoras de fármacos. Este raciocínio não levou em conta a importante influência que o fluxo sanguíneo e a disponibilização de fármacos têm no metabolismo de certos compostos. Apesar de a atividade aril-hidrocarboneto hidroxilase hepática ser mais de 1.000 vezes maior que a do pulmão, o metabolismo pulmonar do benzo[*a*]pireno por esta enzima *in vivo* pode aproximar-se ou até exceder a taxa hepática.[45]

Fatores que Afetam a Biotransformação de Fármacos

A taxa de biotransformação de fármacos depende de numerosas variáveis, incluindo o acesso ao local de biotransformação, de concentração e o fenótipo da enzima presente, e os efeitos de certos agentes na atividade enzimática. Como a maioria dos fármacos é biotransformada no fígado, a atenção é centralizada nos fatores que influenciam a biotransformação hepática.

Acesso ao fígado

Conforme mencionado anteriormente, a ligação a proteínas plasmáticas pode reduzir de forma significativa a taxa de captação e biotransformação de fármacos pelo fígado. Correlações inversas entre a taxa de biotransformação e o grau de ligação a proteínas já foram relatadas para sulfonamidas, varfarina e fenitoína, entre outras.[15] Há uma correlação semelhante envolvendo fármacos que se ligam em reservatórios extravasculares. Para alguns compostos,

entretanto, a ligação às proteínas plasmáticas não retarda a biotransformação, podendo até aumentá-la. A lidocaína e o propranolol são tão efetivamente captados pelos tecidos hepáticos que, até com ligação significativa, a depuração destes fármacos do organismo é primariamente limitada pelo fluxo sanguíneo hepático. Como a ligação a proteínas retém uma quantidade extra de fármaco no compartimento vascular, mais fármaco é apresentado ao fígado para biotransformação por unidade de tempo.

Determinadas doenças e interações medicamentosas podem afetar a acessibilidade das enzimas hepáticas a agentes farmacológicos. A uremia, causando redução da capacidade de ligação da albumina, facilita a biotransformação de alguns fármacos que se ligam fortemente. Dado que a inflamação e o estresse aumentam a concentração plasmática de α_1-glicoproteína ácida, o efeito oposto pode ocorrer com alguns fármacos básicos.[55] O dano hepático pode afetar a apresentação de fármacos ao fígado de diversas formas, podendo acarretar redução da concentração das proteínas plasmáticas e alteração da ligação com fármacos. A diminuição da biotransformação da bilirrubina e de outros substratos também pode alterar a distribuição de um fármaco e sua disponibilidade para captação hepática. Por fim, a cirrose, a insuficiência cardíaca e outras condições que reduzem o fluxo sanguíneo hepático podem retardar de forma significativa a biotransformação da lidocaína e agentes semelhantes, cuja biotransformação é normalmente limitada pela taxa de apresentação do fármaco ao fígado.

Conforme ilustrado na Figura 2-7, os transportadores hepáticos podem influenciar de forma significativa a captação de fármacos pelo fígado. Os transportadores SLC, incluindo diversos OATs, OATPs e OCTs, facilitam a captação de uma grande variedade de xenobióticos da superfície sinusoidal do hepatócito para o citoplasma. Apesar de uma grande variedade de transportadores ABC, incluindo a glicoproteína P e algumas MRPs, exportarem ativamente diversos compostos para fora dos hepatócitos, a maior parte dessa atividade visa à exportação na bile de fármacos e seus metabólitos através da membrana dos canalículos. Ainda não há certeza sobre o papel dos transportadores ABC no bombeamento de fármacos ou seus metabólitos diretamente de volta para o sangue. A pravastatina e estatinas correlatas utilizadas na redução do colesterol são exemplos excelentes da importância crítica do transporte ativo para a captação hepática. Mesmo a pravastatina sendo um fármaco hidrofílico, é captada de forma eficiente para o fígado pelos transportadores OATP.[35] Esse sequestro da pravastatina reduz a biodisponibilidade sistêmica do fármaco em 17%, mas mantém o foco do efeito do fármaco no fígado. Essa ação é benéfica em dois aspectos: (1) aumenta a capacidade da pravastatina em diminuir a síntese hepática de colesterol; (2) minimiza os efeitos tóxicos da pravastatina no músculo esquelético e em outros tecidos.

Inibição enzimática

As enzimas biotransformadoras de fármacos estão sujeitas a antagonismo competitivo e não competitivo. Como tantos fármacos sofrem a ação do sistema CYP, a inibição competitiva da oxidação microssômica é facilmente demonstrável em laboratório. Em geral, as interações medicamentosas desse tipo não são de importância clínica. Em muitos exemplos, a taxa de biotransformação é limitada não pela cadeia transportadora de elétrons CYP, mas sim pelo movimento dos fármacos pelo retículo endoplasmático liso. Entretanto, alguns compostos exibem cinética de saturação, e sua biotransformação é limitada pela taxa de ligação a enzimas CYP específicas. A competição envolvendo esses agentes (p. ex., fenitoína e dicumarol competindo pelo CYP2C9) possui significado prático.

Diversos venenos metabólicos – monóxido de carbono, cianeto, metais pesados – inibem a biotransformação microssômica de forma não competitiva. Entretanto, essas ações são de interesse somente experimental, uma vez que os efeitos sobre a respiração e outros processos vitais possuem prioridade *in vivo*. Uma inibição muito mais específica da oxidação microssômica ocorre com o proadifeno, que se liga avidamente ao ferro do grupo heme do CYP. Esse composto bloqueia a biotransformação de diversos agentes dependentes de enzimas CYP, e também pode bloquear a glicuronidação. Isso acarreta prolongamento da ação para a maioria dos fármacos, porém os compostos que necessitam de ativação microssômica podem ter uma perda de potência. A grande quantidade de substâncias afetadas pelo proadifeno impede seu uso em humanos. Entretanto, compostos semelhantes possuem aplicação como potencializadores da ação de inseticidas que são inativados por biotransformação microssômica. Fármacos clinicamente úteis que inibem a biotransformação de diversos outros agentes pela inativação de diversas enzimas CYP incluem antibióticos macrolídeos (exceto a azitromicina), cloranfenicol, determinados derivados imidazóis (cimetidina e antifúngicos imidazólicos) e amiodarona (Tabela 2-3). Estes fármacos – ou seus metabólitos – reagem covalentemente ou de outra forma potente com sítios específicos na molécula CYP. A *Gingko biloba* e o suco de pomelo (*grapefruit*) são fitoterápicos ou constituintes da alimentação que inibem fortemente certas classes de enzimas CYP.

Alguns fármacos são utilizados especificamente como inibidores de enzimas não microssômicas selecionadas. Quando a enzima afetada é responsável pela inativação de outros agentes terapêuticos, pode ocorrer desenvolvimento de interações medicamentosas. Exemplos de tais enzimas são a monoamino-oxidase, a pseudocolinesterase e a xantina oxidase. A inibição da aldeído desidrogenase pelo dissulfiram é uma exceção porque este fármaco tem como indicação principal a interrupção da biotransformação de outro xenobiótico, o etanol (Cap. 43).

Indução enzimática

As enzimas microssômicas CYP metabolizadoras de fármacos podem sofrer indução, isto é, sob um estímulo químico apropriado, ocorre aumento da atividade catalítica. Muitos agentes químicos, incluindo agentes terapêuticos, drogas "sociais" e toxinas ambientais, são capazes de estimular sua própria biotransformação e a de compostos correlatos. Além disso, alguns agentes químicos podem aumentar a biotransformação de uma diversidade de substâncias. O fenobarbital ilustra este último tipo de indução. Ao atingir o interior dos hepatócitos, o fenobarbital ativa um fator de transcrição nuclear denominado *receptor de androstano constitutivo*, que então migra para o núcleo e ativa genes com os apropriados elementos de resposta.[14] Algumas horas mais tarde o aumento na síntese de proteínas hepáticas torna-se aparente. A redução nas meias-vidas de biotransformação dos fármacos afetados ocorre em paralelo com o aumento do peso microssômico e das concentrações de NADPH-citocromo P450 óxido-redutase e de diversas enzimas CYP (as mais afetadas, CYP2B6, CYP2C8/9, CYP2C18/19 e CYP3A4/5). O fígado finalmente hipertrofia-se e o fluxo sanguíneo hepático e a secreção da bile aumentam. A rifampicina, outro indutor de amplo espectro, liga-se a um fator de transcrição correlato denominado *receptor X de pregnano* para desencadear uma resposta semelhante.

Por outro lado, o benzo[*a*]pireno é um exemplo de agente com uma forma mais restritiva de indução. Embora o benzo[*a*]pireno necessite de formação de novas enzimas para a estimulação da biotransformação (inibidores de síntese proteica bloqueiam sua ação), alterações estruturais no retículo endoplasmático liso não são evidentes e podem não ser detectáveis. A indução enzimática nesse caso envolve principalmente a família de genes CYP1 (CYP1A1/2 e CYP1B1). O fator de transcrição para o benzo[*a*]pireno e muitos outros hidrocarbonetos aromáticos e heterocíclicos é o receptor de hidrocarboneto aromático.

Independentemente do padrão de indução, a taxa de biotransformação dos compostos afetados pode ser aumentada experimentalmente sete vezes acima do basal. A estimulação em geral é menos pronunciada clinicamente; não obstante, a indução enzimática propicia muitas ramificações terapêuticas importantes. A indução enzimática é a principal causa de interações medicamentosas. Um exemplo clássico desse tipo de interação é a estimulação da biotransformação do anticoagulante dicumarol pelo fenobarbital, que faz com que doses-padrão desse anticoagulante tornem-se ineficazes.[9] A perda de resposta farmacológica por indução de enzimas microssômicas é denominada *tolerância farmacocinética*. Finalmente, a indução enzimática pode afetar a função de substâncias endógenas que são biotransformadas por enzimas microssômicas. A aceleração da oxidação da vitamina D originando produtos inativos é a causa primordial do raquitismo e da osteo-

malácia que acometem pacientes epilépticos sob tratamento com fármacos como fenitoína e fenobarbital.[18]

Pareceria um desfecho óbvio que a indução enzimática devesse diminuir a toxicidade de fármacos, em combinação com alguma redução de sua potência. Entretanto, esse nem sempre é o caso. De grande relevância no campo da toxicologia é o risco potencial de compostos intermediários altamente reativos gerados durante a oxidação microssômica de fármacos como o paracetamol, o halotano e o benzo[*a*]pireno.[39] Esses compostos normalmente são gerados em quantidades tão limitadas que as reações sucessivas, incluindo hidrólise e conjugação com glutationa, os inativam antes que os danos celulares possam ocorrer. A indução seletiva de enzimas microssômicas pode aumentar a síntese de intermediários reativos a tal ponto que as reações protetoras subsequentes tornam-se ineficientes. De acordo com essa tese encontra-se o relato de que os tabagistas, que exibem alta indutibilidade da atividade da aril-hidrocarboneto hidroxilase, enzima que converte o benzo[*a*]pireno e hidrocarbonetos policíclicos relacionados em intermediários epóxidos, possuem um risco estimado de desenvolvimento de carcinoma broncogênico 36 vezes maior do que indivíduos com baixa indutibilidade.[22]

Inibição e indução de transportadores

As interações que resultam em diminuição ou aumento do transporte ativo de fármacos para (e a partir de) seus sítios de biotransformação apresentam muitas semelhanças aos descritos anteriormente para as enzimas metabolizadoras de fármacos. A glicoproteína P é o exemplo mais frequente. Biologicamente, a glicoproteína P e o CYP3A4 parecem agir de forma coordenada para proteger as células de compostos tóxicos. Ambas as proteínas compartilham considerável sobreposição quanto a especificidade de substrato. A maioria dos inibidores da CYP3A4 listados na Tabela 2-3 também bloqueiam o transporte pela glicoproteína P, e os fármacos que ativam o receptor X de pregnano (p. ex., rifampicina) induzem a formação de ambas. Embora a glicoproteína P exporte fármacos do intestino de volta para o espaço luminal, durante o processo ela os expõe a biotransformação pelo CYP3A4. No fígado, a principal ação da glicoproteína P é a condução de fármacos e seus metabólitos para a bile. Essa ação garante que os compostos sejam eliminados pelas fezes ou sejam novamente submetidos a biotransformação intestinal e hepática.

Os transportadores SLC responsáveis pela captação ativa e facilitada de fármacos pelo fígado estão sujeitos a inibição por diversos agentes. Com relação à pravastatina anteriormente mencionada, o fármaco antidiabético repaglinida pode bloquear totalmente a captação da pravastatina pelo OATPB1 *in vitro*.[3] Algumas consequências potenciais dessa inibição são a perda do efeito terapêutico no fígado e o aumento da toxicidade sistêmica em outros locais. Um relato de caso de miopatia aguda em uma mulher que fazia uso de pravastatina e colchicina destaca o potencial desta interação.[2] Em contraste com a glicoproteína P, pouco se sabe a respeito da indução dos transportadores SLC, além de relatos de padrões complexos de indução e de inibição para fármacos que ativam fatores de transcrição como o receptor X de pregnano.

Fatores genéticos

Os indivíduos variam em sua capacidade de biotransformar fármacos. Apesar de as diferenças poderem ser resultantes de indução ambiental das enzimas microssômicas (como em trabalhadores de indústrias químicas e em tabagistas), estudos comparando gêmeos idênticos e fraternos estabeleceram definitivamente a influência da hereditariedade na taxa de biotransformação.[54] Para alguns fármacos, a faixa de $t_{1/2}$ metabólicos pode exceder uma ordem de magnitude, mas este número costuma restringir-se a um valor de dois ou três. A capacidade de biotransformar um tipo particular de composto em uma taxa anormal em geral não tem significado em relação à biotransformação de substâncias não relacionadas. Entretanto, indivíduos normais que exibem a menor taxa de metabolismo microssômico são os mais propensos a sofrer exuberante indução enzimática após tratamento com fenobarbital.[54]

As influências genéticas na biotransformação são mais facilmente caracterizadas quando genes únicos estão envolvidos. Um bom exemplo desse princípio é fornecido pela enzima plasmática pseudocolinesterase. Aproximadamente um em cada 3.000 indivíduos é homozigoto para um gene atípico, cujo produto é uma enzima que biotransforma ésteres muito lentamente. Nesses pacientes, uma dose convencional do relaxante muscular suxametônio produz apneia prolongada. Os indivíduos com uma combinação de genes típicos e atípicos (heterozigotos) ainda possuem enzima normal suficiente para hidrolisar o fármaco rápido o bastante para evitar as manifestações clínicas incomuns. Desde a descoberta do gene atípico para a pseudocolinesterase, outros novos genótipos foram descritos, incluindo um que é "silencioso" (seu produto não possui qualquer atividade enzimática) e um que produz uma enzima tão eficaz em catálise que os pacientes que o expressam apresentam notável resistência inata ao efeito paralisante do suxametônio. A farmacogenética do metabolismo de fármacos é explorada mais detalhadamente no Capítulo 4.

Existem evidências crescentes de que diferenças genéticas na expressão de transportadores podem alterar a biotransformação de fármacos. No caso da pravastatina, diversos estudos documentaram polimorfismos responsáveis por concentrações extraordinariamente aumentadas de pravastatina em uma pequena porcentagem de pacientes expostos ao fármaco.[25]

Idade

Os neonatos, especialmente prematuros, com frequência possuem deficiências funcionais de certos sistemas de biotransformação de fármacos. A relativa incapacidade de conjugar bilirrubina com o ácido glicurônico e o consequente desenvolvimento de hiperbilirrubinemia é um exemplo frequentemente observado dessa deficiência de biotransformação. O descuido em levar em conta diferenças quantitativamente importantes na biotransformação de neonatos é destacado pela "síndrome cinzenta" e pela morte de bebês associada ao cloranfenicol. Em contraste com recém-nascidos, as crianças tendem a ajustar-se melhor a uma relação de biotransformação com o peso corporal do que adultos jovens.[52] Assim, a capacidade de metabolização parece diminuir com a idade, uma vez que os indivíduos idosos exibem taxas diminuídas de biotransformação de fármacos.

Doenças

A destruição significativa do parênquima hepático com perda das enzimas metabolizadoras de fármacos pode deprimir diretamente a biotransformação de muitos agentes. Entretanto, os efeitos clínicos podem ser discretos, por causa da capacidade metabólica de reserva do fígado e da indução enzimática no tecido não afetado. (Ver Capítulo 3 para maiores informações a respeito de disfunção hepática e resposta do paciente.)

Um exemplo de efeito mais sutil de patologia é a influência da infecção sobre o metabolismo hepático.[43] Doenças virais têm sido associadas a depressão da atividade CYP e inibição da oxidação microssômica da teofilina e de alguns outros fármacos. As interferonas produzidas em resposta a estas doenças ou a vacinas preparadas a partir de vírions inativados podem causar a inibição. Diversas infecções não virais, como malária, hanseníase e diversas formas de pneumonia, também foram associadas a deficiências no metabolismo de fármacos.

Por fim, os distúrbios endócrinos podem alterar a biotransformação de fármacos. O hipotireoidismo pode retardar a biotransformação de determinados fármacos, sendo que o hipertireoidismo tende a ter o efeito oposto. Demonstrou-se em animais que alterações da hipófise, da córtex suprarrenal e das gônadas afetam a biotransformação de fármacos, mas não se sabe se efeitos semelhantes ocorrem em seres humanos.

ELIMINAÇÃO

As ações combinadas da biotransformação e da eliminação evitam o acúmulo de substâncias estranhas no organismo, incluindo os agentes terapêuticos. Os fármacos e seus metabólitos podem ser eliminados por diversas vias, incluindo urina, bile, suor, saliva e outras secreções gastrointestinais, exalado pulmonar, lágrimas e leite materno. Considerações quantitativas fazem dos rins o principal órgão de eliminação de fármacos.

Eliminação Renal

Três processos – filtração glomerular, reabsorção tubular e transporte ativo – controlam a eliminação urinária de fármacos. Apesar de todos os fármacos estarem sujeitos à filtração, a porcentagem filtrada varia inversamente de acordo com o grau de ligação a proteínas plasmáticas e o V_d. Após filtrados, os agentes tendem a ser reabsorvidos de acordo com seu coeficiente de partição óleo/água. Essas considerações favorecem a eliminação renal de compostos altamente polares, mas a taxa exata de eliminação também depende da ocorrência de transporte ativo para o interior (ou, raramente, para o exterior) do líquido tubular.

Filtração glomerular

Os rins filtram aproximadamente 180 L de plasma por dia. O sangue arterial que entra na cápsula de Bowman é guiado por uma trama de capilares chamados coletivamente de glomérulos. Esses capilares são modificados para fazer exclusivamente a filtração, e possuem inúmeros poros através do endotélio com um diâmetro efetivo de 80 Å. Como esses poros são suficientemente grandes para permitir a passagem de tudo, exceto dos elementos celulares do sangue, a real barreira de filtração é constituída pela grossa membrana basal. Grandes quantidades de glicosaminoglicanos carregados negativamente cooperam para evitar que a albumina e outras proteínas plasmáticas entrem no néfron. Aproximadamente um quinto do plasma que entra no glomérulo é realmente filtrado; o restante sai pelas arteríolas eferentes para suprir outras porções do néfron. Em geral, as moléculas menores que a albumina (peso molecular de 69 kDa) aparecem no líquido tubular. Como as proteínas plasmáticas são quase que completamente retidas dentro da corrente sanguínea, os fármacos ligados não estão sujeitos à filtração.

Reabsorção tubular

Dado que somente cerca 1,5 L de urina são eliminados a cada 24 horas (menos de 1% do total filtrado diariamente), os rins devem dispor de um eficiente sistema de reabsorção, caso contrário o indivíduo perderia líquidos e nutrientes valiosos e morreria rapidamente. Aproximadamente 80% do filtrado glomerular é recuperado pelos túbulos contorcidos proximais. Uma bomba de alta capacidade transporta ativamente o Na^+ de volta para a corrente circulatória, e esse movimento é acompanhado de modo passivo pelos ânions (principalmente o Cl^-) e pela água. Esse processo continua ao longo de todo o néfron e é auxiliado por sistemas de transporte específicos, como no ramo ascendente da alça de Henle, onde ocorre o cotransporte de Na^+, K^+ e Cl^-. Além disso, a reabsorção de Na^+ é favorecida por sua troca por H^+, e no túbulo contorcido distal, pelo K^+. A concentração resultante no líquido tubular cria um gradiente químico que favorece a difusão de fármacos de volta para a circulação sistêmica. Os agentes com coeficiente de partição óleo/água favorável atravessam rapidamente o epitélio tubular e escapam da urina.

Um fator essencial que influencia a reabsorção de eletrólitos fracos do líquido tubular renal é o pH. Dependendo da taxa de secreção de H^+, o pH urinário pode variar de 4,5 a 8,0. Ácidos fracos como a aspirina e o fenobarbital são reabsorvidos mais efetivamente sob condições ácidas, sendo que o contrário é verdadeiro para bases fracas como a anfetamina e a efedrina. Ocasionalmente, a influência do pH na eliminação de fármacos é utilizada como recurso clínico. Uma estratégia comum em casos de intoxicação por aspirina é promover a eliminação do salicilato por meio da alcalinização da urina com administração sistêmica de bicarbonato de sódio. Para as sulfonamidas (também ácidos fracos), a alcalinização da urina pode reduzir o $t_{1/2}$ em 50% e impedir o desenvolvimento de cristalúria pelo aumento da solubilidade em água.[15] Tentativas para aumentar a eliminação renal são de pequeno valor para agentes cuja inativação dependa fundamentalmente da biotransformação.

Secreção ativa

Vários ânions e cátions orgânicos são secretados ativamente pelas células do túbulo contorcido proximal (Fig. 2-7). O sistema de transporte aniônico, responsável pela secreção de ânions anfifílicos e de metabólitos conjugados (p. ex., glicuronídeos, sulfatos), depende primariamente de dois transportadores basolaterais – OAT1 e OAT3 – para capturar ânions (e alguns fármacos neutros e até catiônicos). Esses antiportadores fazem a troca do α-cetoglutarato intracelular pelos ânions intersticiais. A transferência dos ânions orgânicos agora intracelulares para a urina envolve principalmente o transportador-1 Na^+/fosfato (*Na^+/phosphate transporter-1*, NPT-1) e dois transportadores ABC (MRP2 e MRP4). Como tais transportadores não são seletivos, por vezes ocorre competição pelos sítios de ligação. A probenecida, um ânion ácido, foi utilizada para bloquear a secreção ativa de outro ácido, a benzilpenicilina (penicilina G). A inibição da secreção da penicilina pelo NPT-1 foi benéfica no tempo em que havia pouca disponibilidade do fármaco e ainda é utilizada quando é necessário manter alta a concentração do antibiótico por períodos prolongados.

O transporte vetorial de cátions orgânicos também envolve os transportadores SLC (OCT1, OCT2, OCT3) na face basolateral do epitélio tubular e uma mescla de transportadores na face luminal. Em função de um gradiente eletroquímico favorável para cátions, não é necessária energia para o transporte facilitado de cátions extracelulares. Quando os compostos encontram-se internamente, eles são bombeados para a urina por um ou mais transportadores, incluindo glicoproteína P, OCT3, OCTN1 e OCTN3.

Os sistemas renais de transporte específicos, encontrados principalmente nos túbulos contorcidos distais, também existem para reabsorver ativamente agentes específicos. A recaptação ativa mais importante de íons orgânicos por esse mecanismo envolve o ácido úrico. Como a probenecida pode competir com os íons urato tão rapidamente quanto com a penicilina, a probenecida tem aplicação na gota como promotor da eliminação de ácido úrico.

A secreção ativa de substâncias na urina não é afetada desfavoravelmente pela ligação a proteínas plasmáticas. O transporte em geral é tão eficiente que ocorre dissociação instantânea do fármaco, disponibilizando mais moléculas para secreção, até que todo o fármaco tenha sido retirado do suprimento sanguíneo local. Entretanto, a ligação aos tecidos extravasculares efetivamente reduz a taxa da eliminação renal, independentemente dos mecanismos envolvidos.

*Depuração (*Clearance*, CL)*

A quantidade de fármaco removido pelos rins na unidade de tempo é avaliada como uma função do volume da água do plasma que foi depurado do fármaco. Matematicamente, o volume de plasma depurado por minuto (CL) pode ser escrito como $CL = U \times V/P$, em que *U* é a concentração urinária do fármaco, *V* é o volume de urina produzido por minuto, e *P* é a concentração plasmática. A depuração e o V_d relacionam-se entre si pela fórmula simples $CL = k_e \times V_d$, na qual k_e é a constante de velocidade de eliminação. Os agentes que são filtrados, mas não são reabsorvidos nem secretados, como a inulina, apresentam uma depuração de 130 mL/min (assumindo nenhuma ligação às proteínas plasmáticas), e servem como medida da taxa de filtração glomerular. Com um V_d de 12 L, essa taxa de depuração se traduz em um $t_{1/2}$ plasmático para a inulina de 64 minutos. A depuração de compostos secretados ativamente para a urina e que não são reabsorvidos, como a benzilpenicilina (penicilina G) e o *p*-amino-hipurato, pode chegar a 650 mL/min, taxa correspondente ao fluxo plasmático renal total. Assumindo um V_d de 12 L, compostos como esses teriam $t_{1/2}$ plasmáticos de quase 13 minutos. Em contraste, os fármacos que se ligam fortemente e sujeitos a reabsorção passiva podem exibir taxas de depuração próximas a zero.

Eliminação Biliar

Várias moléculas catiônicas, aniônicas e esteroide-símiles são removidas seletivamente do sangue para eliminação na bile e, finalmente, nas fezes. Em geral, essas substâncias possuem pesos moleculares acima de 500 Da. O processo de transporte é ativo e a substância dissolvida é transferida do plasma para os hepatócitos e então para a bile, conforme descrito previamente para fármacos que sofrem biotransformação. A bile também é uma via de eliminação para fármacos biotransformados, especialmente fármacos que sofreram reações de fase II, como a glicuronidação.

A eliminação biliar é responsável por quase toda a eliminação fecal de fármacos. O restante é resultado de passagem transmucosa direta para o trato gastrintestinal a partir da corrente sanguínea ou são compostos dissolvidos em uma ou mais secreções do trato gastrintestinal. As fezes também podem conter uma quantidade variável de fármaco não absorvido. Pode haver reabsorção de moléculas eliminadas pela bile, como ocorre com o laxante fenolftaleína. Tal ciclo êntero-hepático pode prolongar a duração da ação e pode continuar *ad infinitum* até que o sistema seja interrompido (p. ex., por biotransformação, redução do fluxo biliar, ou ingestão de um quelante de fármacos).

Outras Vias de Eliminação

A eliminação pulmonar é a principal via de eliminação para gases e alguns compostos voláteis. Entretanto, exceto no que tange a anestésicos inalatórios, a eliminação de agentes químicos na árvore respiratória pode ser de interesse mais estético do que farmacocinético. A halitose produzida por agentes odoríferos (p. ex., paraldeído) pode prejudicar a conveniência clínica.

A eliminação de fármacos pelo leite materno é importante, não por qualquer significado quantitativo, mas sim porque representa um perigo potencial para o lactente. Fármacos de particular interesse incluem lítio, diversos agentes antineoplásicos e a isoniazida.[7] A variável primária que influencia a passagem de fármacos para o leite é a lipossolubilidade.

Outras vias de eliminação de menor relevância incluem suor, lágrimas, saliva e as secreções gástricas, pancreáticas e intestinais. Em todos os casos, a eliminação é limitada pelo coeficiente de partição óleo/água. Para a saliva e os líquidos gastrintestinais relacionados, os fármacos depositam-se no trato gastrintestinal após a secreção e ficam disponíveis para reabsorção na circulação sistêmica.

EVOLUÇÃO TEMPORAL DA AÇÃO DOS FÁRMACOS

A íntima correspondência entre concentração plasmática de um agente e sua magnitude de efeito já foi enfatizada. Como a administração de fármacos geralmente inclui o intervalo linear mediano da curva log dose-resposta, frequentemente estabelece-se uma correlação direta entre o nível plasmático e a reação do paciente. Uma descrição temporal da concentração de fármacos com base em princípios farmacocinéticos é útil para ilustrar como a absorção, a distribuição, a biotransformação e a eliminação afetam os efeitos farmacológicos, e constitui um guia para ajustes de posologia de modo que o resultado terapêutico seja atingido com um mínimo de toxicidade do fármaco.

Cinética da Absorção e Eliminação

A maioria dos eventos biológicos envolvendo o destino de fármacos pode ser descrito em termos cinéticos simples: ordem zero, primeira ordem ou capacidade limitada (uma combinação dos dois).

Cinética de ordem zero

As cinéticas de ordem zero definem processos que ocorrem a uma taxa constante por unidade de tempo. Matematicamente, isso pode ser escrito como $dC/dt = k_0$, em que dC/dt é a taxa de mudança da concentração, e k_0 é a constante em unidades de quantidade por tempo. Um bom exemplo de ingresso de um fármaco com cinética de ordem zero é a infusão intravenosa contínua, na qual a quantidade de composto que entra na corrente sanguínea a cada minuto é constante (p. ex., 5 mg/min). Outro exemplo de absorção de ordem zero é o caso de injeção intramuscular ou subcutânea de um fármaco na forma farmacêutica de depósito. A baixa hidrossolubilidade da preparação propicia uma taxa constante de liberação de fármaco durante horas ou dias. Na administração oral, a absorção de ordem zero é realizada essencialmente quando o fator limitante da absorção for a dissolução das partículas primárias do fármaco. Finalmente, a terapia tópica em geral resulta em absorção de ordem zero; enquanto o agente estiver em grande excesso, uma quantidade relativamente fixa de fármaco permeia a pele por unidade de tempo.

Cinética de primeira ordem

A cinética de primeira ordem está relacionada com eventos que ocorrem a uma taxa fracional constante por unidade de tempo (p. ex., 5%/min). Neste caso, $dC/dt = k_1C$, sendo que k_1 representa a constante de taxa fracional em unidades de tempo^{-1} e C representa a concentração do fármaco. A absorção, distribuição e eliminação dos compostos normalmente exibem este tipo de cinética porque em geral contam com processos que possuem características de processos de primeira ordem: difusão passiva, fluxo sanguíneo, ou transporte de fármacos ou biotransformação operando bem abaixo da saturação. Como a fração de fármaco afetado por unidade de tempo é independente da concentração, é útil tomar a taxa da reação em termos de sua $t_{1/2}$, ou seja, o período necessário para que o processo complete 50%. A $t_{1/2}$ relaciona-se com a constante da taxa fracional pela fórmula $t_{1/2} = 0{,}693/k_1$. Quanto maior a constante da taxa, menor a $t_{1/2}$ e mais rápida é a reação. Demonstra-se facilmente que os processos de primeira ordem estão praticamente completos (94%) após quatro meias-vidas. A Figura 2-13 apresenta um exemplo de eliminação de primeira ordem de um fármaco com $t_{1/2}$ de 2 horas, e a Tabela 2-6 lista as meias-vidas de eliminação de algumas categorias de fármacos muito usadas em Odontologia.

Reações de capacidade limitada

As reações de capacidade limitada envolvem enzimas responsáveis pela biotransformação de fármacos e transportadores responsáveis pelo movimento transmembrana de fármacos. Inicialmente, esse tipo de processo mostra cinética de ordem zero quando o fator endógeno (enzima ou transportador) encontra-se saturado com o fármaco; à medida que a concentração do fármaco diminui, porém, ele gradualmente adquire as características de uma reação de primeira ordem. Conforme anteriormente mencionado, as doses utilizadas clinicamente em geral são inferiores às necessárias para a saturação. Entretanto, existem algumas exceções nas quais cinéticas de saturação são evidentes. O álcool, mesmo em doses moderadamente intoxicantes, é biotransformado a uma taxa constante de aproximadamente 8 g/h. Somente quando a concentração diminui bem abaixo daquela que produz qualquer efeito observável é que a desidrogenação do álcool assume a taxa de primeira ordem.

Outro exemplo importante de biotransformação de capacidade limitada é a que envolve a aspirina. A aspirina é rapidamente desacetilada a salicilato, o ânion responsável por boa parte da atividade farmacológica do medicamento. O salicilato é eliminado por diversas vias de biotransformação e é eliminado por via renal, compondo uma $t_{1/2}$ de eliminação global de aproximadamente 3 horas. Entretanto, algumas das vias de inativação saturam-se facilmente, de modo que, quando uma dose excessiva é ingerida, o problema toxicológico decorre de uma redução relativa na eficiência de eliminação. As meias-vidas de eliminação podem ser calculadas para fármacos que possuem cinéticas de capacidade limitada, mas os valores obtidos variam continuamente conforme a concentração do fármaco (Tabela 2-6). Quando o salicilato está em alta concentração na corrente sanguínea, sua $t_{1/2}$ plasmática é de 20 horas; à medida que seus níveis caem para a faixa terapêutica, a $t_{1/2}$ de eliminação também diminui, chegando a uma constante de 3 horas.

Modelo de Compartimento Único

Em conjunto, a disponibilidade pelo organismo de um fármaco administrado envolve uma complexa interação temporal de processos bioquímicos e fisiológicos, cada qual com seu próprio conjunto de parâmetros cinéticos, que uma descrição quantitativa completa da evolução temporal da ação farmacológica pode ser impossível de ser realizada. Entretanto, para fins práticos, os movimentos de muitos agentes podem ser descritos por um modelo simples (Fig. 2-14), no qual o organismo é considerado como um compartimento único cujo tamanho corresponde ao V_d e cuja eliminação baseia-se em uma cinética de primeira ordem. Nesse modelo, que assume rápida distribuição em relação à absorção e eliminação, as correlações entre a $t_{1/2}$ de eliminação, a taxa de

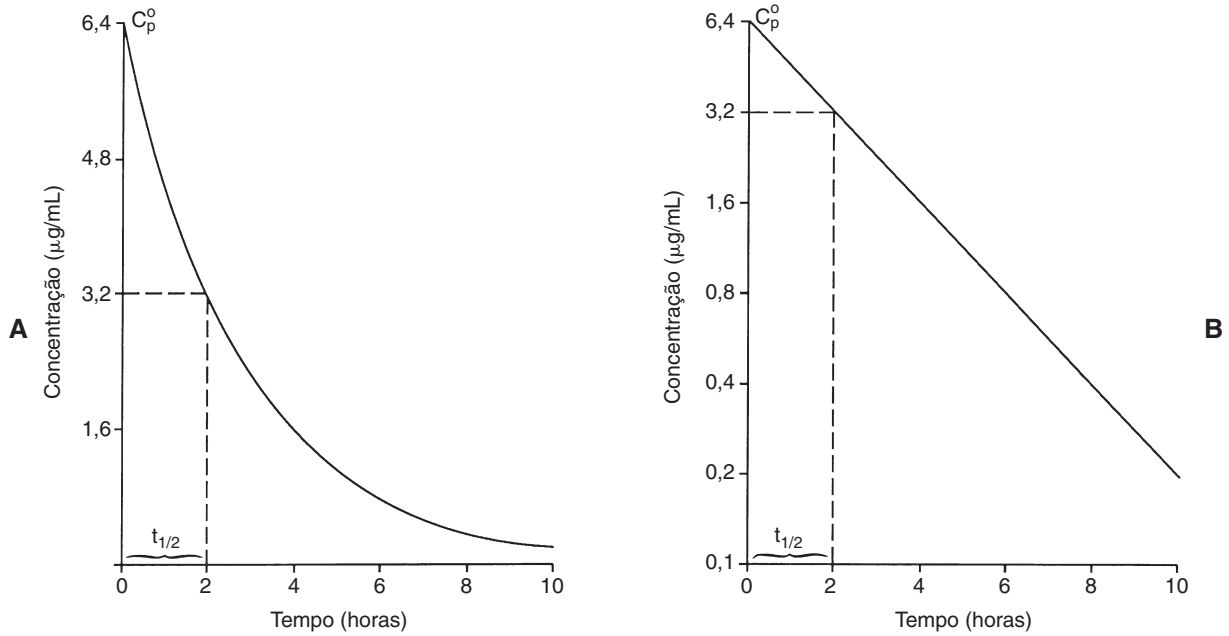


FIGURA **2-13** Eliminação de primeira ordem de um fármaco administrado em forma de bolo intravenoso. Neste exemplo de uma curva concentração plasmática-tempo, assume-se que o organismo comporta-se como um único compartimento e que a distribuição do fármaco é essencialmente instantânea. **A**, A concentração plasmática é apresentada em escala aritmética. **B**, Utiliza-se uma escala logarítmica para gerar uma reta. A meia-vida de eliminação ($t_{1/2}$) é determinada pelo intervalo de tempo necessário (neste caso, 2 h) para que a concentração plasmática decaia em 50%. O C_p^0 indica a concentração do fármaco imediatamente após a injeção por interpolação do gráfico.

TABELA **2-6**

Meias-Vidas Aproximadas de Fármacos Comuns

FÁRMACO	MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO (h)
Antibióticos	
Amoxicilina	1,7
Clindamicina	3
Eritromicina	1,5
Benzilpenicilina (penicilina G)	0,5
Tetraciclina	10
Analgésicos	
Paracetamol	3
Aspirina (como salicilato)	3-20*
Codeína	3†
Petidina	3
Morfina	2†
Anestésicos Locais	
Articaína	0,4
Bupivacaína	2,4
Lidocaína	1,8†
Procaína	0,01
Agentes Sedativos	
Álcool	1,4-20*
Diazepam	45†
Pentobarbital	30
Triazolam	3

*Biotransformação de capacidade limitada.
†Convertido em metabólito ativo.

depuração total do organismo (CL ou o volume de sangue que é depurado do fármaco por unidade de tempo pelos processos combinados de biotransformação e eliminação), e o V_d são alinhados da seguinte forma:

$$t_{1/2} = 0{,}693 \times V_d / CL$$



FIGURA **2-14** Modelo de cinética de um único compartimento. Aos processos de absorção e de eliminação do organismo está atribuída uma única constante de velocidade de primeira ordem. A distribuição, presumidamente rápida em relação à absorção e à eliminação, não foi considerada.

Os parâmetros desconhecidos dessa equação são mais bem determinados injetando-se o fármaco por via intravenosa (eliminando-se assim a variável da absorção) e medindo-se a concentração plasmática a intervalos regulares suficientes para construir uma curva de concentração plasmática-tempo, como aparece na Figura 2-13. Administrando-se uma dose inicial de 500 mg (Q) e com uma concentração plasmática inicial de 6,4 μg/mL (C_p^0) determinada extrapolando a curva de concentração plasmática para o momento da injeção, o V_d fica igual a Q/C_p^0, ou seja, aproximadamente 78 L. Com uma $t_{1/2}$ de 2 horas, a depuração fica próxima de 27 L/h ou 450 mL/min.

A $t_{1/2}$ de eliminação é uma variável dependente, com base em dois atributos independentes: o V_d e a depuração do fármaco. Se um fármaco exibe uma $t_{1/2}$ aumentada em um paciente, isso pode significar que a ligação do fármaco a componentes teciduais é maior que o normal, assim como poderia indicar uma redução em sua taxa de biotransformação ou eliminação. Da mesma forma, uma redução significativa no V_d, que pode ocorrer em algumas doenças, pode levar ao curioso resultado de reduzir a $t_{1/2}$ do fármaco, mesmo com depuração dificultada.

Concentração plasmática – doses únicas

Na prática odontológica, os agentes terapêuticos em geral são administrados em doses únicas. Quer o fármaco seja uma injeção de lidocaína para anestesia local, atropina para controlar a salivação, ou midazolam para proporcionar sedação pré-operatória, a

concentração plasmática aumenta até um pico durante a fase de absorção para em seguida decair, finalmente a zero, à medida que fármaco vai sendo eliminado da corrente sanguínea. Utilizando-se o modelo de compartimento único, é possível construir curvas de concentração plasmática teóricas e observar como as modificações de dose, absorção ou eliminação podem alterar as concentrações do fármaco, e presumivelmente, seus efeitos. A Figura 2-15 mostra que, em todos os tempos, a concentração plasmática é diretamente proporcional à dose. Essa correlação não existe para agentes que têm capacidade limitada quanto à absorção, ligação, biotransformação, ou eliminação.

Enquanto a absorção é muitas vezes mais rápida do que a eliminação, alterações na velocidade de absorção do fármaco causam poucos efeitos, além de alterar o pico de concentração. A duração da ação quase não sofre influência. Entretanto, surge um padrão diferente nos momentos em que a velocidade de absorção aproxima-se da de eliminação (não mostrado na Fig. 2-15), seja porque uma formulação de liberação lenta para retardar a absorção está em uso, ou porque o fármaco é rapidamente biotransformado ou eliminado. No exemplo da benzilpenicilina (penicilina G) ($t_{1/2}$ de 30 minutos), a lenta absorção pela ingestão oral em relação à sua rápida eliminação resulta em um pico de concentração menor e consideravelmente retardado quando em comparação com a injeção intravenosa. No lado positivo, a administração oral pode proporcionar uma duração de efeito significativamente prolongada.

As variações na taxa de eliminação afetam de forma marcante a fase pós-absortiva da ação dos fármacos. Conforme mostrado na Figura 2-15, uma diminuição de três vezes na eliminação pode ser mais eficaz para prolongar a duração do efeito do que um aumento da dose na mesma magnitude. Como o nível no pico máximo em geral não é sensível a alterações na eliminação da mesma forma que é no caso de alterações da dose, retardar a eliminação pode ser uma estratégia melhor para prolongar a duração do efeito de compostos com margem de segurança baixa ou moderada. Para a benzilpenicilina, a inibição da eliminação urinária pela coadministração de probenecida causa retardo da eliminação Entretanto, a benzilpenicilina é uma exceção, uma vez que este antibiótico possui uma toxicidade tão baixa que sua rápida eliminação pode ser compensada com segurança simplesmente multiplicando várias vezes a dose.

Concentração plasmática – doses repetidas

Sempre que um fármaco é administrado mais de uma vez antes de decorridas quatro meias-vidas de eliminação, ocorre acúmulo do composto no organismo. A Figura 2-16 apresenta o resultado do uso continuado de um fármaco administrado ou por infusão intravenosa (processo de ordem zero) ou por administrações repetidas (absorção de primeira ordem em cada dose, mas de ordem zero no geral). Independentemente do modo de administração, alcança-se um platô de concentração em aproximadamente quatro meias-vidas de eliminação. As flutuações periódicas obtidas com a administração intermitente decorrem da velocidade de absorção e do intervalo entre as doses. Aproximando-se de 50% do pico da concentração, quando a absorção é muito rápida e o intervalo entre doses iguala-se à $t_{1/2}$ de eliminação, tais variações podem ser minimizadas aumentando-se a frequência de administração ou diminuindo-se a velocidade de absorção.

A concentração média no equilíbrio relativa ao valor do pico obtido com uma dose inicial pode ser determinada multiplicando-se o número de doses administradas a cada $t_{1/2}$ de eliminação por 1,44. A concentração de equilíbrio de um fármaco administrado uma vez a cada $t_{1/2}$ atinge 144% do pico inicial de concentração. Para o diazepam ingerido três vezes ao dia, a concentração de equilíbrio média aproxima-se (assumindo uma $t_{1/2}$ de 2 dias) de 1,44 × 6, ou 8,6 vezes o pico de concentração após dose única. Para que o fármaco atinja este nível terminal, é necessário o transcurso de pelo menos 8 dias (quatro meias-vidas).

A gradual chegada às concentrações de equilíbrio, em conjunto com a lenta eliminação dos fármacos, pode tanto beneficiar como prejudicar o tratamento. No lado positivo, uma $t_{1/2}$ prolongada permite que o clínico prescreva o fármaco a intervalos convenientes, por exemplo, uma vez ao dia, sem se preocupar com grandes variações na concentração plasmática. Se o monitoramento do paciente revela acúmulo incomum do fármaco em função de dificuldades na biotransformação ou na eliminação, ou por alguma outra causa, há tempo suficiente para ajustar a posologia antes do surgimento de efeitos tóxicos. Do lado negativo, a obtenção do efeito terapêutico é retardada pelo tempo necessário para que o fármaco se acumule. Caso seja necessário um efeito farmacológico de imediato, deve-se administrar uma "dose de ataque". Uma dose de ataque é uma quantidade de fármaco inicial grande, que substitui a quantidade normal, de modo a produzir rapidamente uma concentração que se aproxime daquela do equilíbrio. Para um agente administrado uma vez a cada $t_{1/2}$, a dose de ataque deve ser o dobro da dose de manutenção; para fármacos administrados com mais frequência, a dose de ataque é mais alta. Com frequência, é sensato dividir a dose de ataque em várias frações menores. A perda de alguma velocidade em se atingir a concentração terapêutica é mais do que compensada pela melhor oportunidade de avaliar a resposta do paciente durante a etapa inicial do tratamento. O fato de a velocidade de eliminação (que coopera na regulação das concentrações de equilíbrio) variar amplamente de indivíduo para indivíduo deve despertar cautela sempre que se desejam efeitos farmacológicos cumulativos.

Modelos de Compartimentos Múltiplos

Para muitos fármacos, o modelo simples de compartimento único não descreve adequadamente o curso temporal inicial da concentração plasmática. Grandes discrepâncias são particularmente passíveis de ser observadas quando um fármaco relativamente lipofílico é administrado intravenosamente, como no caso do uso de depressores do SNC para sedação consciente. Nessa situação, não se aplica a suposição de que o organismo atua como um compartimento único; assim, um ou mais reservatórios de fármacos devem ser propostos.

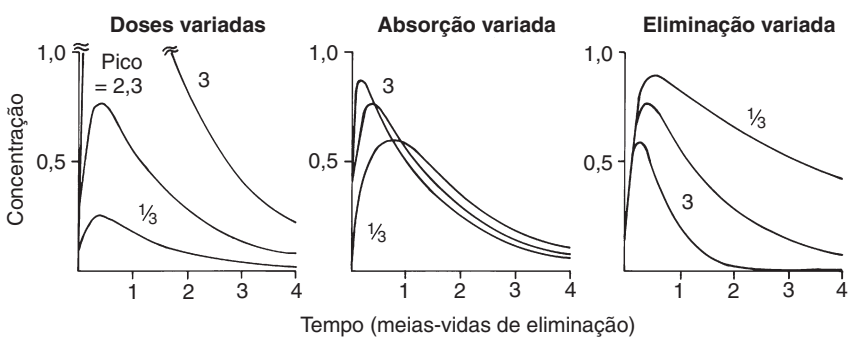


FIGURA **2-15** Evolução temporal da concentração plasmática após doses únicas de fármaco. As diversas curvas ilustram a influência de aumentos de três vezes (*3*) ou de diminuições a um terço (*1/3*) da dose, da absorção e da eliminação sobre os níveis do fármaco. A curva-padrão reproduzida nos três gráficos representa um agente cuja velocidade de absorção de primeira ordem é 10 vezes mais rápida do que a eliminação. A concentração de 1,0 é o valor que resultaria caso o fármaco fosse instantaneamente absorvido, como em uma injeção intravenosa.

A Figura 2-17 esquematiza um modelo de dois compartimentos, no qual o fármaco é administrado em um pequeno compartimento central. O agente pode deixar o compartimento central por distribuição dirigindo-se a um compartimento periférico maior, ou por processos de eliminação. Com o decorrer do tempo, um estado de quase-equilíbrio é estabelecido entre os reservatórios central e periférico, nos quais ocorre redistribuição de volta para o compartimento central à medida que o fármaco é biotransformado ou eliminado. No exemplo apresentado, análogo ao cenário da Figura 2-13, a alta concentração inicial (C_p^0) após uma dose de 500 mg reflete o pequeno V_d do compartimento central (V_c = 9,8 L). O compartimento central consiste em órgãos (incluindo cérebro, coração, pulmões e rins) que recebem grande suprimento de sangue. Calcula-se um $t_{1/2}$ terminal com base na parte log-linear da curva, porém, nesse caso o termo reflete as funções de distribuição e de eliminação. Outros parâmetros, como o V_d total, também são mais complexos em derivação e interpretação do que seus congêneres no modelo de compartimento único.[15] Essa complexidade eleva-se proporcionalmente ao aumento do número de compartimentos do modelo. Não obstante, os

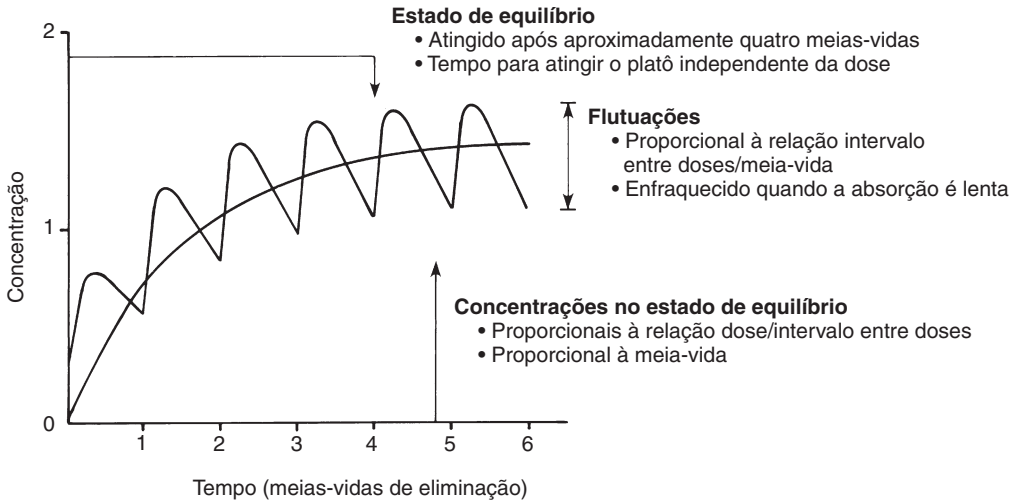


FIGURA **2-16** Evolução temporal da concentração plasmática envolvendo acúmulo de fármaco. A *linha ondulante* reflete o padrão de acúmulo observado durante a administração repetida de um fármaco em intervalos iguais à sua meia-vida de eliminação, quando a absorção do fármaco é 10 vezes mais rápida que a eliminação. Como a velocidade relativa de absorção aumenta, as concentrações máximas chegam a ser cerca de duas vezes superiores às mínimas durante o equilíbrio, A *linha contínua* mostra o acúmulo do fármaco durante a administração de uma dose equivalente em infusão intravenosa contínua. (Adaptado de Benet LZ, Kroetz DL, Sheiner LB: Pharmacokinetics: the dynamics of drug absorption, distribution, and elimination. In Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editores: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 9ª ed., New York, 1996, McGraw-Hill.)

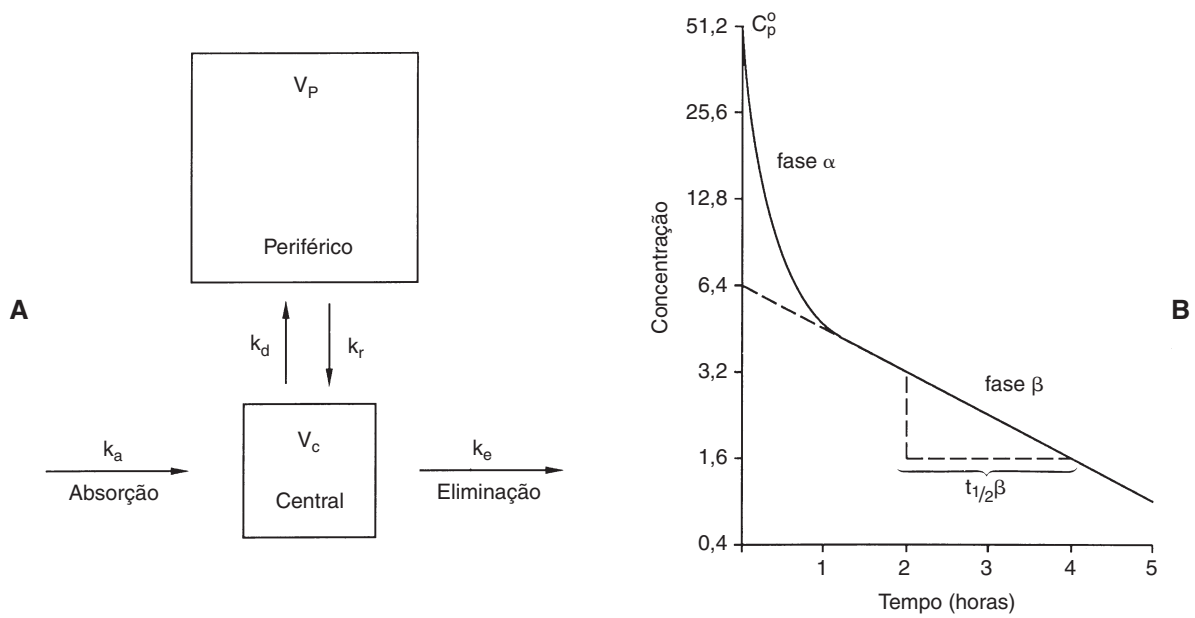


FIGURA **2-17** Modelo cinético de dois compartimentos. **A**, Neste modelo, os fármacos são absorvidos e eliminados de um compartimento central que está vinculado por processos de distribuição (com constantes de velocidade k_d e k_r) a um segundo compartimento, periférico. O compartimento central inclui o sangue, no qual são feitas as determinações do fármaco. **B**, A curva de concentração plasmática-tempo consiste em duas fases: uma distribuição inicial ou *fase* α, durante a qual a concentração diminui essencialmente por causa da distribuição para fora do compartimento central, e uma fase de eliminação tardia ou *fase* β, durante a qual predominam a biotransformação e a eliminação. A meia-vida terminal ($t_{1/2}\beta$) é calculada a partir da porção log-linear da curva de eliminação.

modelos multicompartimentais são úteis para compreender-se como a duração do efeito de um fármaco após injeção única pode ser amplamente independente da taxa de depuração ou da $t_{1/2}$ de eliminação. Como se observa na Figura 2-17, se a concentração limiar para o efeito sedativo do fármaco for de 10 μg/mL, um paciente pode recuperar-se da sedação dentro de 30 minutos, mesmo se a biotransformação e a eliminação forem completamente bloqueados, simplesmente pela distribuição do fármaco para tecidos menos perfundidos.

Meias-vidas Sensíveis ao Contexto

As numerosas variáveis do modelo multicompartimental torna impossível predizer intuitivamente a influência dos parâmetros farmacocinéticos individuais, como meias-vidas, valores de V_d e taxas de depuração, sobre o perfil da concentração plasmática de um fármaco altamente lipossolúvel após administração repetida ou contínua durante certo período de tempo. Essa situação constitui um problema quando agentes intravenosos são administrados por infusão contínua para anestesia ou sedação. Uma solução parcial envolve o uso de modelamento em computador para estimar meias-vidas sensíveis ao contexto.[20] A $t_{1/2}$ sensível ao contexto é o tempo necessário para que a concentração plasmática de um fármaco diminua 50% levando em consideração o tempo durante o qual o fármaco foi infundido. Conforme ilustrado na Figura 2-18, a fentanila mostra aumento significativo nesse parâmetro quando a duração da infusão excede 2 horas. Esse fenômeno é resultado da saturação dos sítios de redistribuição. Pelo contrário, o propofol, com sua enorme capacidade de redistribuição, sofre somente um pequeno aumento ao longo do tempo. Essa informação é clinicamente útil quando se faz a seleção do agente apropriado para uso e para estimar a alteração da duração do efeito do fármaco. Curvas semelhantes sensíveis ao contexto podem ser geradas para a recuperação em diferentes porcentagens (p. ex., 25%) da concentração plasmática, dependendo de qual valor prediz melhor a recuperação da função. Futuros avanços em modelamento computadorizado irão, sem dúvida, ajudar a tratar de outras limitações do modelo multicompartimental, como as oscilações nas concentrações plasmáticas arteriais que ocorrem com uma injeção em bolo de um fármaco e os erros provocados pelo fato de alguns fármacos serem biotransformados em mais de um compartimento.[12]

MODELAMENTO FARMACOCINÉTICO-FARMACODINÂMICO

Dois pressupostos básicos subjacentes aos estudos da farmacocinética são que a concentração plasmática de um fármaco é preditiva da concentração nas imediações do seu sítio de ação, e que a magnitude do efeito depende dessa concentração. Apesar de esses pressupostos geralmente serem válidos, existem importantes exceções. Conforme previamente mencionado, os fármacos que se ligam covalentemente a seus receptores produzem efeitos cuja duração excede em muito a passagem do fármaco pela circulação sanguínea. Os fármacos que afetam a transcrição e a síntese de proteínas possuem efeito tardio, por causa do tempo necessário para que esses processos ocorram. Discrepâncias adicionais entre a concentração plasmática e o efeito farmacológico surgem pela demora em atingir o sítio de ação e pelas alterações temporais que ocorrem na resposta do receptor. O modelamento farmacocinético-farmacodinâmico busca levar essas discrepâncias em consideração.

O lorazepam é um bom exemplo de fármaco cujos efeitos são temporariamente retardados (Fig. 2-19). Trata-se de um benzodiazepínico utilizado para o alívio da ansiedade, que deve penetrar no SNC para estimular seu receptor e produzir seus efeitos centrais característicos. A modesta lipossolubilidade do fármaco asse-

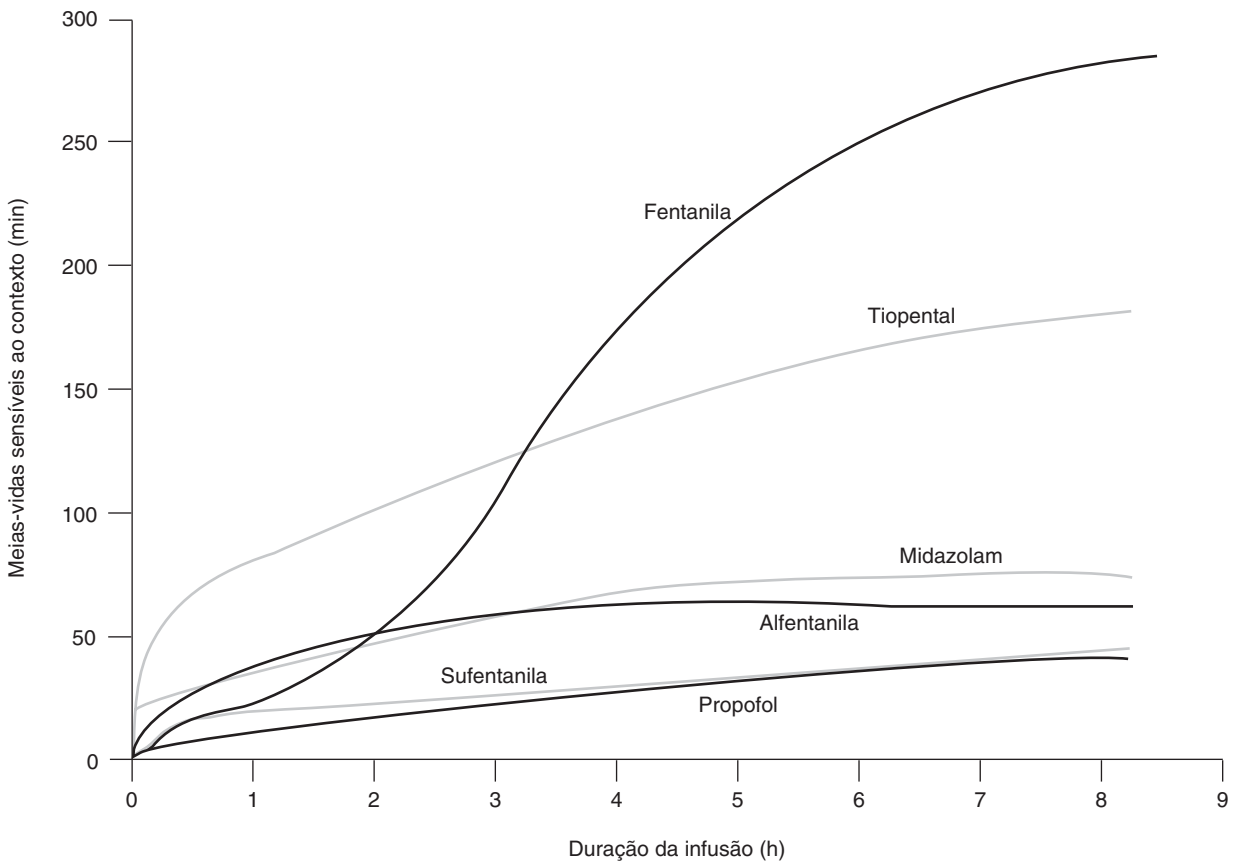


FIGURA **2-18** Meias-vidas sensíveis ao contexto. (Redesenhado de Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs, *Anesthesiology* 76:334-341, 1992.)

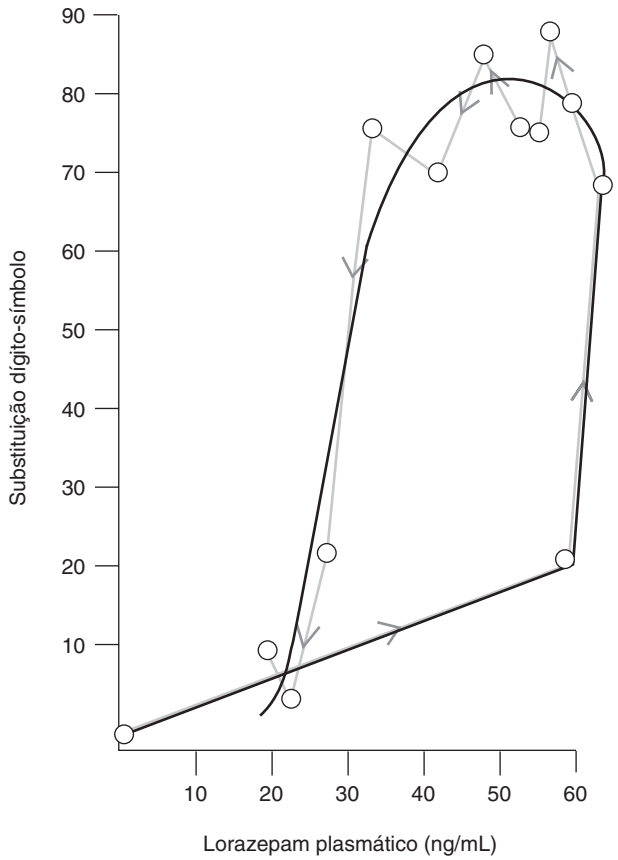


FIGURA **2-19** Distorção temporal entre a concentração plasmática de lorazepam e a cognição avaliada por meio do teste de substituição dígito-símbolo. A alça no sentido anti-horário (histérese negativa) indica retardo na distribuição do lorazepam para o seu sítio de ação no cérebro. (Adaptado de Gupta SK, Ellinwood EH, Nikaido AM, *et al*: Simultaneous modeling of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of benzodiazepines. 1. Lorazepam, *J Pharmacokinet Biopharm* 18:89-102, 1990.)

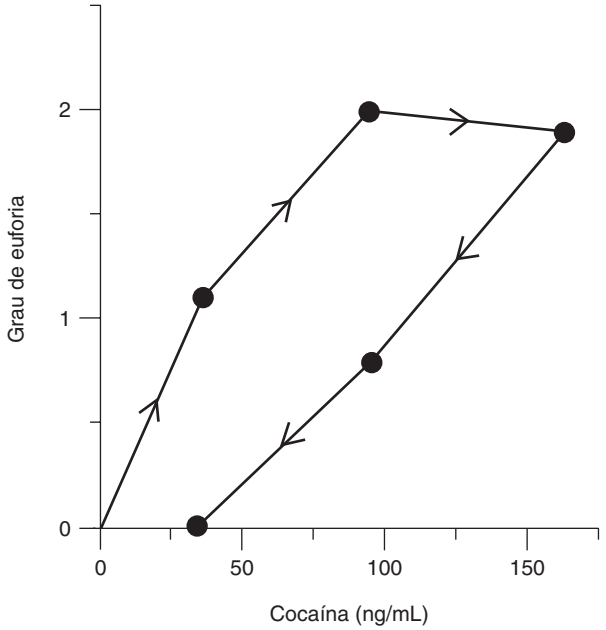


FIGURA **2-20** Tolerância aguda a uma dose única de cocaína intranasal. A alça em sentido horário (histérese positiva) indica perda do efeito subjetivo da droga como uma função da concentração plasmática com o passar do tempo. (Dados de Van Dyke C, Jatlow P, Ungerer J, *et al*: Oral cocaine: plasma concentrations and central effects, *Science* 200:211-213, 1978.)

gura, entretanto, que o pico de concentração plasmática após administração oral ocorra antes que o fármaco produza qualquer efeito significativo no cérebro.[17]

A cocaína produz a correlação oposta, pois efeitos máximos após administração oral antecedem o pico de concentração plasmática (Fig. 2-20).[53] Nesse caso, os receptores que medeiam o efeito farmacológico da cocaína sofrem dessensibilização. Esse fenômeno costuma envolver alteração na sensibilidade do receptor ou desacoplamento entre o receptor e seu sistema de resposta intracelular. Perdas de resposta de longa duração podem ser decorrentes de diminuição do número de receptores (*downregulation*), situação em que tal diminuição ocorre por exposição contínua ao fármaco. Ver Figura 1-12 para um exemplo de dessensibilização e *downregulation*.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Agre P, King LS, Yasui M, et al: Aquaporin water channels—from atomic structure to clinical medicine. *J Physiol* 542.1:3-16, 2002.
2. Alayli G, Cengiz K, Cantürk F, et al: Acute myopathy in a patient with concomitant use of pravastatin and colchicine. *Ann Pharmacother* 39:1358-1361, 2005.
3. Bachmakov I, Glaeser H, Fromm MF, et al: Interaction of oral antidiabetic drugs with hepatic uptake transporters. *Diabetes* 57:1463-1469, 2008.
4. Barchowsky A, Stargel WW, Shand DG, et al: Saliva concentrations of lidocaine and its metabolites in man. *Ther Drug Monit* 4:335-339, 1982.
5. Bartnicka L, Kurzawski M, Drozdzik A, et al: Effect of ABCB1 (MDR1) 3435C>T and 2677G>A, T polymorphisms and P-glycoprotein inhibitors on salivary digoxin secretion in congestive heart failure patients. *Pharmacol Rep* 59:323-329, 2007.
6. Beckett AH, Hossie RD: Buccal absorption of drugs. In Brodie BB, Gillette JR, editors: *Handbook of experimental pharmacology*, Berlin, 1971, Springer-Verlag.
7. Berlin CM, Jr: Pharmacologic considerations of drug use in the lactating mother. *Obstet Gynecol* 58(suppl):17S-23S, 1981.
8. Bretscher MS: The molecules of the cell membrane. *Sci Am* 253:100-108, 1985.
9. Cucinell SA, Conney AH, Sansur M, et al: Drug interactions in man. I. Lowering effect of phenobarbital on plasma levels of bishydroxycoumarin (Dicumarol) and diphenylhydantoin (Dilantin). *Clin Pharmacol Ther* 6:420-429, 1965.
10. Evans WE, Relling MV: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286:487-491, 1999.
11. Feller K, le Petit G: On the distribution of drugs in saliva and blood plasma. *Int J Clin Pharmacol Biopharm* 15:468-469, 1977.
12. Fisher DM: (Almost) everything you learned about pharmacokinetics was (somewhat) wrong! *Anesth Analg* 83:901-903, 1996.
13. Gangarosa LP, Sr: Iontophoresis for surface local anesthesia. *J Am Dent Assoc* 88:125-128, 1974.
14. Germain P, Staels B, Dacquet C, et al: Overview of nomenclature of nuclear receptors. *Pharmacol Rev* 58:685-704, 2006.
15. Gibaldi M: Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics, ed 3, Philadelphia, 1984, Lea & Febiger.
16. Greenblatt DJ, Koch-Weser J: Clinical toxicity of chlordiazepoxide and diazepam in relation to serum albumin concentration: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Eur J Clin Pharmacol* 7:259-262, 1974.
17. Gupta SK, Ellinwood EH, Nikaido AM, et al: Simultaneous modeling of the pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of benzodiazepines. 1. Lorazepam. *J Pharmacokinet Biopharm* 18:89-102, 1990.
18. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, et al: Serum 25-hydroxycalciferol levels and bone mass in children on chronic anticonvulsant therapy. *N Engl J Med* 292:550-553, 1975.
19. Hogben CAM, Tocco DJ, Brodie BB, et al: On the mechanism of intestinal absorption of drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 125:275-282, 1959.
20. Hughes MA, Glass PSA, Jacobs JR: Context-sensitive half-time in multicompartment pharmacokinetic models for intravenous anesthetic drugs. *Anesthesiology* 76:334-341, 1992.

21. Inman WHW, Adelstein AM: Rise and fall of asthma mortality in England and Wales in relation to use of pressurized aerosols. *Lancet* 2:279-285, 1969.
22. Kellermann G, Shaw CR, Luyten-Kellerman M: Aryl hydrocarbon hydroxylase inducibility and bronchogenic carcinoma. *N Engl J Med* 289:934-937, 1973.
23. Kemper EM, van Zandbergen AE, Cleypool C, et al: Increased penetration of paclitaxel into the brain by inhibition of P-glycoprotein. *Clin Cancer Res* 9:2849-2855, 2003.
24. King LS, Yasui M: Aquaporins and disease: lessons from mice to humans. *Trends Endocrinol Metab* 13:355-360, 2002.
25. Kivistö KT, Niemi M: Influence of drug transporter polymorphisms on pravastatin pharmacokinetics in humans. *Pharm Res* 24:239-247, 2007.
26. Levine RR: Pharmacology: drug actions and reactions, ed 4, Boston, 1990, Little, Brown.
27. Levy G: Kinetics and implications of dissolution rate: limited gastrointestinal absorption of drugs. In Ariens EJ, editor: *Physico-chemical aspects of drug action*, Oxford, 1968, Pergamon Press.
28. Lipinski CA, Lombardo F, Dominy BW, et al: Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings. *Adv Drug Deliv Rev* 46:3-26, 2001.
29. Lovering EG, McGilveray IJ, McMillan I, et al: The bioavailability and dissolution behavior of nine brands of tetracycline tablets. *Can J Pharm Sci* 10:36-39, 1975.
30. Marchetti S, Mazzanti R, Beijnen JH, et al: Concise review: clinical relevance of drug-drug and herb-drug interactions mediated by the ABC transporter ABCB1 (MDR1, P-glycoprotein). *Oncologist* 12:927-941, 2007.
31. Marier JR: Halogenated hydrocarbon environmental pollution: the special case of halogenated anesthetics. *Environ Res* 28:212-239, 1982.
32. Mark LC: Thiobarbiturates. In Papper EM, Kitz RJ, editors: *Uptake and distribution of anesthetic agents*, New York, 1963, McGraw-Hill.
33. Melander A: Influence of food on the bioavailability of drugs. In Gibaldi M, Prescott L, editors: *Handbook of clinical pharmacokinetics*, New York, 1983, ADIS Health Science Press.
34. Minshall RD, Malik AB: Transport across the endothelium: regulation of endothelial permeability. *Handb Exp Pharmacol* 176(Pt 1):107-144, 2006.
35. Mizuno N, Niwa T, Yotsumoto Y, et al: Impact of drug transporter studies on drug discovery and development. *Pharmacol Rev* 55:425-461, 2003.
36. Murthy KS, Talim ST, Singh I: A comparative evaluation of topical application and iontophoresis of sodium fluoride for desensitization of hypersensitive dentin. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 36:448-458, 1973.
37. Nebert DW, Russell DW: Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 360:1155-1162, 2002.
38. Ohki S, Gravis C, Pant H: Permeability of axon membranes to local anesthetics. *Biochim Biophys Acta* 643:495-507, 1981.
39. Okey AB, Roberts EA, Harper PA, et al: Induction of drug-metabolizing enzymes: mechanisms and consequences. *Clin Biochem* 19:132-141, 1986.
40. Portenoy RK, Khan E, Layman M, et al: Chronic morphine therapy for cancer pain: plasma and cerebrospinal fluid morphine and morphine-6-glucuronide concentrations. *Neurology* 41:1457-1461, 1991.
41. Pratt WB: The entry, distribution, and elimination of drugs. In Pratt WB, Taylor P, editors: *Principles of drug action: the basis of pharmacology*, ed 3, New York, 1990, Churchill Livingstone.
42. Rapoport SI, Robinson PJ: Tight-junctional modification as the basis of osmotic opening of the blood-brain barrier. *Ann N Y Acad Sci* 481:250-267, 1986.
43. Renton KW: Factors affecting drug biotransformation. *Clin Biochem* 19:72-75, 1986.
44. Rosenberg MF, Callaghan R, Modok S, et al: Three-dimensional structure of P-glycoprotein. *J Biol Chem* 280:2857-2862, 2005.
45. Roth RA: Biochemistry, physiology and drug metabolism—implications regarding the role of the lungs in drug disposition. *Clin Physiol Biochem* 3:66-79, 1985.
46. Rylance GW, Moreland TA: Saliva carbamazepine and phenytoin level monitoring. *Arch Dis Child* 56:637-640, 1981.
47. Sakaeda T: MDR1 genotype-related pharmacokinetics: fact or fiction? *Drug Metab Pharmacokinet* 20:391-414, 2005.
48. Sarkadi B, Homolya L, Szakács G, et al: Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system. *Physiol Rev* 86:1179-1236, 2006.
49. Schekman R, Orci L: Coat proteins and vesicle budding. *Science* 271:1526-1533, 1996.
50. Scherrmann J-M: Drug delivery to brain via the blood-brain barrier. *Vasc Pharmacol* 38:349-354, 2002.
51. Singer SJ, Nicholson GL: The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science* 175:720-731, 1972.
52. Tanaka E: In vivo age-related changes in hepatic drug-oxidizing capacity in humans. *J Clin Pharm Ther* 23:247-255, 1998.
53. Van Dyke C, Jatlow P, Ungerer J, et al: Oral cocaine: plasma concentrations and central effects. *Science* 200:211-213, 1978.
54. Vesell ES: Advances in pharmacogenetics. *Prog Med Genet* 9:291-367, 1973.
55. Wood M: Plasma drug binding: implications for anesthesiologists. *Anesth Analg* 65:786-804, 1986.

BIBLIOGRAFIA

Atkinson AJ Jr, Abernethy DR, Daniels CE, et al, editors: *Principles of clinical pharmacology*, ed 2, Amsterdam, 2007, Elsevier.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.

Derendorf H, Hochhaus G, editors: *Handbook of pharmacokinetic/pharmacodynamic correlation*, Boca Raton, FL, 1995, CRC Press.

Gibaldi M: Biopharmaceutics and clinical pharmacokinetics, ed 4, Philadelphia, 1991, Lea & Febiger.

Katzung BG: Basic and clinical pharmacology, ed 10, New York, 2007, McGraw-Hill Professional.

Pratt WB, Taylor P, editors: *Principles of drug action: the basis of pharmacology*, ed 3, New York, 1990, Churchill Livingstone.

Walsh CT, Schwartz-Bloom RD: Levine's pharmacology: drug actions and reactions, ed 7, New York, 2005, Taylor & Francis.

CAPÍTULO 3

Farmacoterapêutica: O Uso Clínico de Fármacos

JOHN A. YAGIELA E FRANK J. DOWD

O principal objetivo do tratamento medicamentoso é obter o efeito farmacológico desejado sem causar reações adversas. Na medida em que nenhum esquema terapêutico está isento de risco, é preciso que o clínico pondere os benefícios esperados de um fármaco em relação aos perigos inerentes ao seu uso. Na seleção e administração adequada de fármacos, devem considerar-se os numerosos fatores que complicam a obtenção de respostas terapêuticas e os que concorrem para evitar efeitos indesejáveis.

Conforme visto no Capítulo 1, os fármacos muitas vezes são seletivos nas ações que produzem, pois ativam ou inibem receptores farmacológicos específicos. No entanto, até mesmo os agentes mais seletivos costumam produzir um espectro de reações em vez de um único resultado farmacológico. Em concentrações terapêuticas, a atropina impede especificamente a estimulação de receptores muscarínicos pela acetilcolina. Na medida em que esses receptores são essenciais à função normal de todo o sistema nervoso parassimpático, seu bloqueio pode resultar em uma ampla gama de respostas autônomas. Apesar de específica em termos de ação, a atropina é não seletiva em termos de efeito. Além disso, a especificidade da ligação ao receptor normalmente é uma questão de dose; em concentrações superiores às terapêuticas, a atropina bloqueia os efeitos não muscarínicos da acetilcolina e pode inibir as ações de outras substâncias, como a histamina e a 5-hidroxitriptamina. Por fim, é possível observar efeitos inespecíficos não relacionados com o bloqueio do receptor. Grandes concentrações de atropina desenvolvem atividade anestésica local e afetam diretamente o sistema nervoso central (SNC) e o leito vascular periférico.

Além do fato de agentes únicos conseguirem produzir múltiplos efeitos, a farmacoterapêutica é complicada por variações da responsividade dos pacientes. Uma dose terapêutica de um medicamento para um indivíduo pode ser ineficaz para outro e tóxica para um terceiro. Até mesmo espécies de animais de laboratório altamente selecionadas exibem variações biológicas mensuráveis na sensibilidade a fármacos. A Figura 3-1 é um gráfico de dose-efeito quantal que ilustra a porcentagem de indivíduos que respondem a um agente em função logarítmica da dose. O gráfico foi elaborado contando-se o número de animais ou pacientes que exibiam um efeito específico com doses variadas. Com pequenas quantidades do fármaco, muito poucos reagem; entretanto, à medida que a dose é aumentada, mais indivíduos são afetados até se atingir uma dose em que a resposta é universal. Embora sejam aparentemente semelhantes, essa relação dose-efeito *quantal* não deve ser confundida com a curva dose-resposta *gradual* descrita no Capítulo 1 (Fig. 1-6). A curva dose-resposta quantal é sigmoide por causa da distribuição logarítmica normal de sensibilidade ao fármaco encontrada na maioria das populações (Fig. 3-1). A dose eficaz média (DE_{50}) é a quantidade de fármaco necessária para produzir um determinado efeito em 50% dos indivíduos tratados. Ainda que a potência seja representada em relações quantais e graduais pela posição da curva na abscissa, a atividade ou eficácia intrínseca fica evidente apenas nas respostas graduais. A variação biológica, que se correlaciona inversamente com a inclinação da curva dose-efeito quantal, não pode ser estimada a partir de um único gráfico de dose-resposta gradual.[53]

Diz-se que pacientes atipicamente sensíveis a um fármaco são *hiperreativos*. Termos mais ou menos sinônimos de hiperreatividade incluem *hipersuscetibilidade* e *intolerância medicamentosa*. O termo *hipersensibilidade* também é usado ocasionalmente, mas tal uso pode ser enganoso, já que a hipersensibilidade costuma indicar alergia medicamentosa. Indivíduos inesperadamente resistentes a doses convencionais de um fármaco são denominados *hiporreativos*. Tolerância, taquifilaxia e vários outros tipos de hiporreatividade serão discutidos posteriormente. Muitas variáveis influenciam a responsividade individual a fármacos. Algumas delas são prontamente detectáveis e estão sob controle do clínico; outras muitas vezes permanecem ocultas e não são passíveis de modificação. Na medida em que é impossível prever como um determinado paciente responderá a um agente em particular, em geral é preciso monitorar adequadamente os efeitos do fármaco para conseguir a terapia ideal.

FATORES QUE INFLUENCIAM OS EFEITOS DOS FÁRMACOS

Diferenças entre pacientes em termos de reação a um agente terapêutico podem surgir de disparidades na concentração do fármaco obtida com uma dose padrão (*diferenças farmacocinéticas*), de variações na responsividade individual a uma determinada concentração medicamentosa (*diferenças farmacodinâmicas*) ou de fatores secundários como pacientes que não tomam sua medicação conforme prescrito (*não aderência*). A Figura 3-2 mostra a ausência de correlação que pode se desenvolver clinicamente entre a dose prescrita de um fármaco – neste caso o anticonvulsivante fenitoína – e o resultado em termos de concentração plasmática e resposta farmacológica. Até mesmo com uma dose diária corrigida pelo peso corporal, esse estudo revelou que a concentração de equilíbrio da fenitoína apresentava diferenças de 20 vezes ou mais.[27] Uma pequena porcentagem dos pacientes sofreu nistagmo, uma indicação inicial de toxicidade medicamentosa, com concentrações plasmáticas mal suficientes para controlar as convulsões em outros pacientes. Fica evidente então que, considerando-se uma faixa de concentração terapêutica de 10 a 20 μg/mL (concentração plasmática de fenitoína que supostamente oferece proteção contra convulsões com um mínimo de efeitos adversos), a maioria dos pacientes recebia uma prescrição ou usava por conta própria uma dose do medicamento que era insuficiente ou excessiva. Embora as disparidades farmacocinéticas respondam por

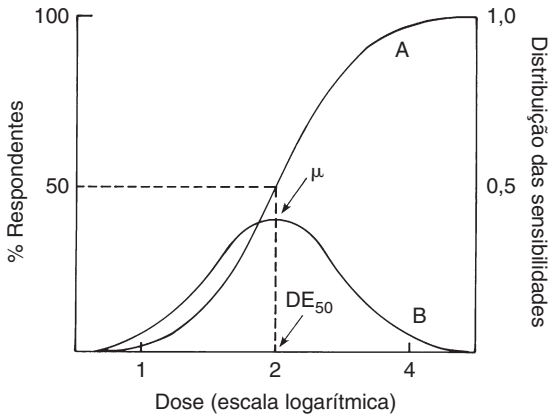


FIGURA **3-1** Curvas dose-resposta quantais (escala logarítmica). A curva *A* representa a distribuição acumulada, e a curva *B* representa a distribuição da frequência de respostas do paciente em uma população normal. Observa-se que as sensibilidades médias (μ) e medianas (50% dos respondentes) caem na mesma dose (dose efetiva mediana, DE_{50}). (Adaptado de Goldstein A, Aronow L., Kalman SM: *Principles of drug action: the basis of pharmacology*, 2ª ed, Nova York, 1974, John Wiley & Sons).

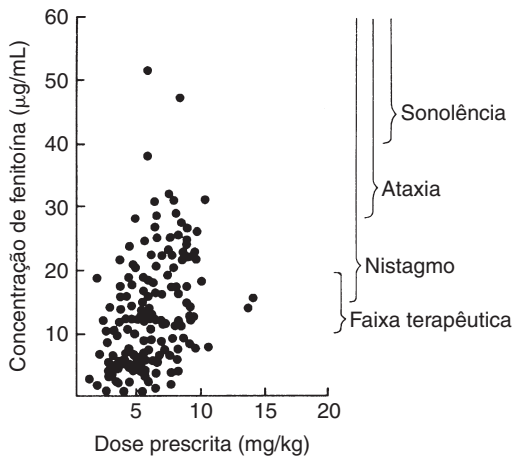


FIGURA **3-2** Concentração plasmática de fenitoína em função da dose prescrita. Cada *ponto preto* representa um único paciente (n = 294). *Colchete fechado* indica a faixa de concentração terapêutica aceita de fenitoína no plasma; *colchetes de extremidade aberta* denotam concentrações nas quais as diversas manifestações tóxicas listadas podem ocorrer. (Dados de Lund L: Effect of phenitoin in patients with epilepsy in relation to its concentration in plasma. In Davies DS, Prichard BNC, editores: *Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations*, Baltimore, 1973, University Park Press; e Kutt H, Winters W, Kokenge R, *et al*: Diphenylhydantoin metabolism, blood levels, and toxicity, *Arch Neurol* 11:642-648, 1964.)

muitas das diferenças de resposta dos pacientes, o fato de a fenitoína ter uma "faixa terapêutica" em vez de uma concentração eficaz única indica que também existe alguma variação na sensibilidade farmacodinâmica ao anticonvulsivante.

Fatores do Paciente

Muitos fatores que podem influenciar clinicamente os efeitos farmacológicos são altamente variáveis em pacientes individuais. Apesar de atributos como tamanho, idade e perfil genético não serem passíveis de modificação, eles devem ser levados em conta sempre que uma terapia medicamentosa for planejada.

Peso e composição corpórea

Os adultos podem diferir três vezes ou mais em termos de peso. Na medida em que o volume de distribuição de um fármaco depende da massa corporal, extremos no tamanho do paciente podem acarretar diferenças significativas na concentração plasmática quando um medicamento é administrado na forma de uma "dose padrão para adulto". A composição corporal também é uma variável importante. Dois pacientes igualmente pesados, um obeso e outro musculoso, podem reagir de maneiras bem diferentes a determinados agentes. Como o tecido adiposo contribui muito pouco para a água corporal, o obeso será mais suscetível a um fármaco que se distribui essencialmente em um ou mais compartimentos aquosos do organismo. O mesmo indivíduo pode mostrar uma resistência incomum a um agente altamente lipofílico como o tiopental, especialmente quando administrado em doses repetidas.

Idade

Pacientes pediátricos geralmente não podem receber as mesmas dosagens de um fármaco que o adulto. A razão fundamental é seu menor tamanho corporal, e diversas fórmulas (discutidas no Cap. 55) foram elaboradas para calcular as frações pediátricas da dose adulta. Entretanto, pelas seguintes razões não se deve considerar as crianças meramente como adultos em miniatura. Em primeiro lugar, mesmo com o diferencial de tamanho levado em consideração, os recém-nascidos exibem hiperreatividade incomum aos fármacos. Os sistemas renal e hepático imaturos das primeiras semanas de vida tendem a promover acúmulo de fármacos, e a relativa ineficiência de ligação de fármacos à albumina (às vezes em função de competição com a bilirrubina pelos sítios de ligação) também pode levar a concentrações anormais do fármaco na proximidade dos receptores. Além disso, a distribuição das substâncias no SNC pode ser intensificada pela incompleta maturidade da barreira hematencefálica. Em segundo lugar, em contraste com os recém-nascidos, crianças e bebês acima de 6 meses de idade muitas vezes requerem grandes doses de fármacos (em miligramas por quilograma de peso corporal) durante a terapia. Essa relativa hiporreatividade pode ser atribuída, em grande parte, a um aumento na taxa de eliminação.[14] O ajuste da dose com base na área de superfície corporal (Fig. 55-6) em vez de no peso é uma estratégia empiricamente útil para corrigir diferenças de eliminação relacionadas com a idade.

Em pacientes pediátricos também existem diferenças farmacodinâmicas. A maturação incompleta torna as crianças especialmente vulneráveis aos efeitos tóxicos de determinados agentes. A benzocaína é especialmente passível de causar metemoglobinemia em bebês com menos de 6 meses de idade, as tetraciclinas associam-se ao risco de causar descoloração dentária até os 8 anos de idade, e os esteroides sexuais e outros hormônios administrados antes da puberdade podem comprometer o crescimento e desenvolvimento normais da criança. Em parte pelo fato de a taxa metabólica mais alta da criança pequena, a intoxicação por atropina pode rapidamente causar hipertermia, e a superdosagem de salicilato pode causar desequilíbrios acidobásicos e eletrolíticos em curto espaço de tempo. A associação entre síndrome de Reye e aspirina, e as reações de excitação com anti-histamínicos corroboram ainda mais o fato de que as crianças respondem a determinados fármacos de modo diferente dos adultos.

Não há um método para calcular a dosagem pediátrica apropriada para todos os fármacos e situações terapêuticas. Em crianças maiores os ajustes com base em idade, peso ou (preferivelmente) superfície corporal podem ser satisfatórios, mas não existe uma regra geral para crianças muito novas. As dosagens para recém-nascidos, bebês e crianças pequenas devem basear-se em ensaios clínicos; estudos dessa natureza raramente eram feitos antes de 1998, quando a U.S. Food and Drug Administration (FDA) determinou, pela primeira vez, que informações pertinentes à segurança e eficácia de novos fármacos incluíssem dados para subgrupos demográficos, como as crianças, que se beneficiariam de seu uso. Muitas vezes não estão disponíveis esquemas de dosagem pediátrica para fármacos mais antigos.

É comum que os pacientes geriátricos sejam hiperreativos a fármacos. Muito embora tal sensibilidade aumentada possa decorrer de condições patológicas orgânicas ou de interações medica-

mentosas (ambas mais usuais em pacientes idosos), também ocorre a influência das mudanças funcionais próprias da idade sobre a eliminação de fármacos e a responsividade celular. Dado que pacientes acima de 65 anos são muito mais propensos a sofrer reações medicamentosas adversas do que adultos jovens, pelo menos em parte pelo fato de os idosos consumirem muito mais medicações, impõe-se cuidadosa seleção do fármaco e de sua posologia, especialmente no caso de agentes com estreita margem de segurança. A farmacologia geriátrica vem se tornando cada vez mais importante para o dentista à medida que a população geral envelhece e uma proporção maior de idosos mantêm seus dentes (graças a uma melhor higiene oral e a cuidados profissionais); esse assunto é tratado no Capítulo 53.

Sexo, gravidez e lactação

O sexo de um paciente às vezes é importante com relação aos efeitos dos fármacos. Assim como ocorre com crianças, a informação é falha para muitos fármacos por causa da exclusão histórica de mulheres da maioria dos estudos farmacológicos. Ajustes de doses podem ser necessários para alguns fármacos simplesmente porque as mulheres tendem a ser menores do que os homens e tendem a ter uma porcentagem maior de gordura corporal. A eliminação hepática de fármacos parece não ser influenciada pelo sexo quando se consideram variáveis como idade, tamanho, composição corporal e uso do medicamento. Efeitos colaterais como hirsutismo são menos tolerados pelas mulheres, e a ginecomastia é mais desconcertante para os homens.

As mulheres parecem ser mais suscetíveis a discrasias sanguíneas induzidas por medicamentos, e as que fazem uso de contraceptivos sistêmicos podem ficar mais propensas a algumas interações medicamentosas. A *torsades de pointes* é uma arritmia potencialmente fatal com uma significativa tendenciosidade de sexo. As mulheres podem ser mais propensas a desenvolver *torsades* porque o intervalo QT do eletrocardiograma (Cap. 24) é mais prolongado em mulheres na pós-puberdade. O antiarrítmico sotalol, um dos cerca de 50 fármacos que prolongam o intervalo QT, está associado a uma incidência três vezes maior de *torsades* em mulheres.[7] Como apenas homens foram incluídos nos ensaios clínicos pré-aprovação do sotalol, o efeito colateral relativamente comum de prolongamento do intervalo QT não foi reconhecido antes que o fármaco fosse liberado para uso geral.

A gravidez é uma grande preocupação na farmacoterapêutica. Alterações da função hepática são comuns, sendo a toxicidade hepática da tetraciclina e de outras substâncias bastante acentuada pela gravidez. O metabolismo de vários fármacos é intensificado pois as altas concentrações de estrogênio e progesterona são capazes de estimular o receptor X de pregnano (Cap. 2) e causar indução enzimática. A eliminação renal também é maior em virtude do débito cardíaco elevado e da maior filtração glomerular. Quando presente, a toxemia gravídica pode aumentar os efeitos de fármacos ao reduzir a capacidade de ligação da albumina, que já é reduzida na gravidez normal.

Os efeitos dos fármacos sobre o feto são de suma importância. A administração de fármacos durante a gravidez já foi causa de abortos espontâneos, teratogênese, retardo mental, dependência de drogas e câncer. Na medida em que poucos agentes provaram ser totalmente seguros para o feto, o melhor é evitar todas as medicações, se possível. A administração de fármacos também deve ser conservadora em mulheres em idade reprodutiva porque a gravidez muitas vezes não é diagnosticada durante o primeiro trimestre, o período mais crítico do desenvolvimento fetal. Muitos fármacos (p. ex., metadona) são eliminados no leite. Como alguns desses agentes podem causar efeitos indesejáveis ao lactente, recomenda-se revisar atentamente a exposição a fármacos também durante a amamentação. A amamentação está contraindicada para mulheres que usam fármacos anticâncer, imunossupressores, agentes radiativos, alcaloides do ergot, drogas de abuso, sais de lítio, ouro, iodo e diversos antibióticos. Mais detalhes sobre as questões toxicológicas relacionadas com a gravidez são discutidas adiante neste capítulo.

Fatores ambientais

Fatores como temperatura do ambiente, luz solar e altitude são capazes de influenciar as respostas a determinados fármacos. Crianças que recebem atropina em um dia quente tornam-se especialmente suscetíveis a hipertermia induzida por fármacos; a exposição ao sol provoca aumento das reações cutâneas tóxicas a sulfonamidas, e o óxido nitroso perde a eficácia em regiões montanhosas. Entre os fatores ambientais que afetam o efeito farmacológico, a dieta é provavelmente o mais importante. O horário das refeições e os tipos de alimentos ingeridos podem afetar sobremaneira a absorção de fármacos. A absorção gastrintestinal da maioria das tetraciclinas é prejudicada quando o fármaco é ingerido com leite ou outros laticínios.

Várias substâncias químicas ingeridas, inaladas ou absorvidas pela pele podem influenciar a disposição corporal ou a resposta de diversos fármacos. Pacientes tratados com inibidores da monoamino-oxidase têm risco de hipertensão grave e morte se ingerirem alimentos contendo tiramina (p. ex., alguns queijos, cervejas e vinhos). Os efeitos terapêuticos da levodopa no parkinsonismo podem ser bloqueados pela piridoxina (vitamina B_6), presente em alimentos e suplementos multivitamínicos. O suco de pomelo (*grapefruit*) contém substâncias que inibem as enzimas CYP3A responsáveis pela biotransformação de uma série de fármacos (Cap. 2). Por fim, o uso de insulina deve ser cuidadosamente ajustado à dieta do paciente para evitar complicações associadas com hipoglicemia e hiperglicemia.

A microflora nativa representa um tipo especial de variável ambiental. Diversos fármacos administrados por via oral são metabolizados por enzimas bacterianas em tal grau que a absorção pode ficar significativamente comprometida. A dose de anticoagulantes cumarínicos é parcialmente governada pela quantidade de vitamina K produzida pelas bactérias entéricas. Durante a antibioticoterapia, o tipo e a quantidade de microrganismos presentes têm papel importante em determinar um potencial desenvolvimento de superinfecção nos pacientes.

Variáveis fisiológicas

Muitos fatores fisiológicos podem modificar as respostas clínicas a fármacos. Flutuações no pH gástrico, plasmático e urinário podem alterar a farmacocinética de eletrólitos fracos. O balanço hidrossalino, exercício, sono, temperatura corporal, pressão arterial e vários outros fatores também influenciam as reações do paciente. Os efeitos de agentes bloqueadores são particularmente sensíveis a variações em eventos fisiológicos ou bioquímicos. A isoprenalina, um agonista adrenérgico, aumenta a frequência cardíaca independentemente do tônus do sistema nervoso autônomo, mas a atropina, um agonista de acetilcolina, aumenta a frequência cardíaca somente quando há atividade vagal tônica.

Muitas funções fisiológicas revelam uma periodicidade diária de intensidade. Esses ritmos circadianos muitas vezes resultam em flutuações diárias de resposta aos fármacos. Em Odontologia, a duração da anestesia local depois do bloqueio nervoso varia duas vezes ao longo de um dia, e o maior efeito ocorre à tarde em pacientes com padrões de sono normais.[40]

Fatores patológicos

As doenças podem influenciar a farmacoterapêutica ao modificar a disposição dos fármacos ou a responsividade tecidual. Os estados patológicos mais associados à reatividade alterada do paciente envolvem os órgãos de absorção, distribuição, metabolismo e eliminação. A absorção de agentes ingeridos pode estar diminuída em situações de acloridria, diarreia, síndromes de malabsorção e outros distúrbios do trato gastrintestinal.

A distribuição dos fármacos é sensível a alterações patológicas do sangue e do sistema circulatório, e também a perturbações nas barreiras anatômicas e funcionais que interferem na difusão. Distúrbios na concentração de proteínas plasmáticas (p. ex., hipoalbuminemia) ou na sua função (como na uremia) podem levar a toxicidade medicamentosa e perda do benefício terapêutico. A insuficiência cardíaca congestiva e a arteriosclerose podem diminuir de tal maneira a perfusão tecidual que a eliminação do fármaco torna-se significativamente retardada. A inflamação das meninges permite a entrada no SNC de muitos fármacos (p. ex., penicilinas) que normalmente são excluídos pela barreira hematencefálica.

A disfunção hepática, seja causada por doença hepática específica, infecção ou outras condições, pode retardar de maneira

marcante o metabolismo e a eliminação biliar dos fármacos. A redução da capacidade de transporte pode inibir a captação de fármacos para o fígado e exportação de metabólitos.[52] Com relação à biotransformação de fármacos, as provas de função hepática padrão são de pouco valor prognóstico. Alguns pacientes com cirrose ou hepatite comprovadas podem apresentar déficit metabólico discreto, ao passo que outros podem exibir uma marcante hiper-reatividade diante de doses padrão dos fármacos. No mesmo indivíduo, o metabolismo de alguns fármacos pode estar comprometido, mas não o de outros. Como o fígado é responsável pela síntese de proteínas plasmáticas como a albumina e a pseudocolinesterase, e também pelo metabolismo de compostos como a bilirrubina, que competem por sítios de ligação do fármaco no plasma e em diversos tecidos, a hepatite pode alterar significativamente (para mais ou para menos) o volume de distribuição de um fármaco e a sua meia-vida de eliminação, independentemente dos efeitos específicos sobre o metabolismo hepático de fármacos. No caso de agentes com depuração hepática elevada, o metabolismo fica comprometido pela redução do fluxo sanguíneo total do fígado induzida pela cirrose. As incertezas introduzidas pela doença hepática com respeito ao metabolismo de fármacos exigem que substâncias inativadas pelo fígado sejam usadas com cautela em pacientes afetados e que os efeitos farmacológicos sejam monitorados atentamente de modo a evitar reações adversas graves.

A doença renal é um modificador comum dos efeitos de fármacos. Com frequência, as meias-vidas plasmáticas de agentes eliminados na urina prolongam-se consideravelmente pela insuficiência renal. Até mesmo no caso de compostos completamente inativados no fígado, a eliminação inadequada de metabólitos pode aumentar a incidência de reações adversas. Uma boa medida da função renal é proporcionada pela depuração (*clearance*) de creatinina endógena. Uma queda de 50% na depuração da creatinina deve indicar, teoricamente, um aumento de duas vezes na meia-vida de eliminação de um fármaco que seja removido do sangue unicamente por filtração glomerular. No caso de um fármaco parcialmente eliminado na urina, o aumento na meia-vida plasmática deve ser correspondentemente inferior. O método habitual de evitar acúmulo excessivo de fármacos em pacientes com doença renal é prolongar o intervalo entre as doses de acordo com o grau de comprometimento da eliminação. A Tabela 3-1 mostra uma lista de diversos fármacos (incluindo alguns muito usados em Odontologia) e os intervalos de dosagens indicados para pacientes com insuficiência renal moderada ou grave.[44] Apesar da possibilidade de os processos de secreção e reabsorção serem afetados pela doença renal relativamente mais ou menos que a filtração glomerular, a eliminação renal da maioria dos fármacos simplesmente segue em paralelo com a depuração de creatinina.

Uma forma insidiosa de interação entre fatores patológicos e efeitos medicamentosos ocorre com agentes potencialmente

TABELA **3-1**

Ajustes de Dosagem na Insuficiência Renal

		INTERVALO DE DOSES EM HORAS (E PORCENTAGEM DA DOSE NORMAL) CONFORME O GRAU DE INSUFICIÊNCIA RENAL*		
FÁRMACO	**VIA DE ELIMINAÇÃO**	**FUNÇÃO NORMAL**	**COMPROMETIMENTO MODERADO**	**COMPROMETIMENTO GRAVE**
Antibióticos				
Cefoxitina	Principalmente renal	6	8-12	24
Eritromicina	Hepática	6	6	12
Benzilpenicilina (penicilina G)	Principalmente renal	4-6	4-6 (50%)	8 (33%-50%)
Tetraciclina†	Renal/hepática	12	12-24	Evitar o uso
Analgésicos				
Paracetamol†	Hepática	4	6	6
Aspirina†	Hepática/renal	4	4-6	Evitar o uso
Codeína‡	Principalmente hepática	4-6	4-6 (75%-100%)	4-6 (25%-50%)
Petidina‡	Hepática	3-4	3-4 (50%-100%)	Evitar o uso
Agentes Cardiovasculares				
Diltiazem	Hepática	8	8	8
Furosemida	Renal/hepática	12	12	12
Lisinopril	Fecal/renal	24	24 (50%-75%)	24 (25%-50%)
Propranolol	Hepática	8	8	8 (75%-100%)
Depressores do SNC				
Alprazolam	Hepática	8	8	8
Lorazepam	Hepática	12	12	12
Pentobarbital	Hepática/renal	8	8	8
Fenobarbital	Hepática/renal	8	8	8 (75%-100%)
Outros				
Difenidramina	Hepática	6-8	6-8	6-8
Insulina	Hepática/renal	Variável	Variável (75%)	Variável (50%)
Prednisona	Hepática	12	12	12
Ranitidina	Renal/hepática	8	12	24

Dados de St. Peter WL, Halstenson CE: Pharmacologic approach in patients with renal failure. In Chernow B, editor: *The pharmacologic approach to the critically ill patient*, 3a ed, Baltimore, 1994, Williams & Wilkins.

*Grau de insuficiência renal conforme definido pela depuração de creatinina: função normal a comprometimento mínimo, > 50 mL/min; comprometimento moderado, 10-50 mL/min; comprometimento grave, < 10 mL/min.

†Fármacos que podem acentuar o comprometimento renal.

‡O acúmulo de metabólito ativo restringe a posologia.

SNC, sistema nervoso central.

tóxicos aos seus órgãos primários de eliminação. O acúmulo de paracetamol propiciado pela doença hepática pode resultar em necrose hepática e mais comprometimento do metabolismo de fármacos.[10] Ciclos viciosos semelhantes envolvendo o rim foram observados com diversos outros fármacos.

A exacerbação dos efeitos sistêmicos da epinefrina e a redução na potência analgésica da morfina no hipertireoidismo não controlado são dois exemplos de efeitos farmacológicos modificados por estados patológicos através de mecanismos não farmacocinéticos. Embora fatores patológicos possam influenciar diretamente as interações fármaco-receptor, como na miastenia grave (na qual a reatividade do receptor à acetilcolina encontra-se reduzida), a maioria das alterações da resposta do paciente ocorre indiretamente, por meio da exacerbação da doença manifesta ou revelando deficiências fisiológicas latentes. Agentes que promovem hiperuricemia podem causar exacerbação aguda da gota; o propranolol pode induzir insuficiência cardíaca em pacientes portadores de grave comprometimento miocárdico.

Influências genéticas

As variáveis genéticas contribuem enormemente para diferenças na responsividade a fármacos (Fig. 3-1). Apesar de a importância da hereditariedade ser enfatizada pela evolução da farmacogenética como um reconhecido campo de estudo, a elucidação de fatores multigenéticos que levam a distribuições logarítmicas normais na reatividade a fármacos envolve dificuldades (Cap. 4). No passado, as únicas variações nos efeitos dos fármacos vinculadas de modo inequívoco a diferenças genéticas eram as variações que exibem padrões de hereditariedade simples e que geravam curvas de distribuição bimodais ou então descontínuas, e as variações que podem estar associadas a determinados grupos de indivíduos com base no tipo sanguíneo, raça ou etnia. Atualmente, estudos da expressão e de polimorfismos genéticos estão ajudando a revelar uma série cada vez mais ampla de diferenças determinadas geneticamente na responsividade aos fármacos. Os fatores genéticos são responsáveis por reações idiossincráticas e determinam, em parte, a probabilidade relativa de um paciente apresentar outras respostas adversas a um agente administrado. As influências genéticas podem tanto alterar quantitativamente os efeitos dos fármacos como também provocar o surgimento de desfechos farmacológicos novos. As influências genéticas que afetam o metabolismo e os receptores farmacológicos são discutidas no Capítulo 4.

Fatores Ligados ao Fármaco

Além das variações individuais na reatividade do paciente, alguns fatores inerentes aos fármacos, notadamente a formulação e o esquema posológico de um agente e o desenvolvimento de tolerância, podem influenciar sobremaneira o sucesso da terapia medicamentosa.

Variáveis na administração de fármacos

De todos os fatores que influenciam as respostas farmacológicas em termos clínicos, apenas os envolvidos com a seleção e a administração dos agentes estão inteiramente sob o controle do médico. Algumas dessas variáveis – dose, formulação, via de administração e acúmulo do fármaco – foram discutidas em detalhes em capítulos anteriores. Dois fatores adicionais são o horário de administração e a duração da terapia. Muitos efeitos colaterais problemáticos são minimizados se um agente puder ser administrado pouco antes de dormir, incluindo os efeitos autonômicos dos alcaloides da beladona, o componente vestibular da náusea associada a analgésicos opioides e as propriedade sedativas dos anti-histamínicos. Por outro lado, agentes que produzem certa estimulação do SNC são mais bem tolerados durante o dia. O esquema das doses com ou entre as refeições para limitar o desconforto gastrintestinal ou para melhorar a absorção é discutido no Capítulo 2.

A duração da terapia tem diversas ramificações importantes. O tratamento deve ter uma duração suficiente para ser eficaz. Isso é particularmente verdadeiro com agentes antimicrobianos, nos quais a duração inadequada da cobertura pode levar à reinfecção. Como as reações medicamentosas adversas são mais passíveis de ocorrer durante cursos de terapia mais prolongados, o tratamento nunca deverá ser prolongado indevidamente. Em geral, é inadequado manter um paciente sob medicação após cessação da condição que requereu o tratamento. A duração da administração deverá ser monitorada com especial cuidado e atenção quando forem usados agentes capazes de produzir dependência física ou psicológica.

Tolerância e sensibilização farmacológica

Em farmacologia, *tolerância* a um fármaco refere-se a um estado de responsividade diminuída que se desenvolve pela exposição contínua ou repetida a um agente ou a um de seus congêneres. Reconhecem-se duas categorias principais de tolerância: a farmacocinética ou tolerância de disposição do fármaco, na qual a concentração eficaz do agente diminui, e a farmacodinâmica, ou tolerância celular, na qual a reação a uma determinada concentração do fármaco torna-se reduzida.

A maioria dos casos documentados de tolerância farmacocinética envolve agentes que estimulam seu próprio metabolismo mediante a indução de enzimas microssômicas. Ficou claro também que a indução de transportadores ativos pode reduzir as concentrações plasmáticas ao aumentar a captação (e o metabolismo) hepática e a eliminação biliar de fármacos, e possivelmente também causar diminuição da absorção gastrintestinal e aumento da secreção renal. Também pode ocorrer imunotolerância, na qual anticorpos circulantes produzidos em resposta a uma substância antigênica (p. ex., insulina bovina) combinam-se com o agente, diminuindo sua concentração efetiva no sítio receptor. Ante uma tolerância farmacocinética identificada, a eficácia clínica geralmente pode ser restaurada pelo simples ajuste da dose ou do intervalo entre administrações.

A tolerância farmacodinâmica (celular) é muito observada com fármacos que alteram o humor, a percepção ou o pensamento; analgésicos opioides, barbitúricos, benzodiazepínicos, álcool, anfetaminas, cafeína e cocaína são alguns exemplos. A tolerância é adquirida gradualmente, dependendo do fármaco, da sua dose e da frequência com que é administrado. Em geral, a tolerância celular não se desenvolve igualmente a todos os efeitos do fármaco. Às vezes isso é uma vantagem, como quando os efeitos colaterais indesejáveis de um agente são perdidos, mas a atividade terapêutica é mantida. Diferenças em termos de tolerância também podem promover reações adversas. Os alcóolatras tornam-se tolerantes aos efeitos que desejam obter do etanol e ainda assim permanecem normalmente suscetíveis ao efeito letal. O uso contínuo do etanol leva a uma redução potencialmente perigosa na margem de segurança do fármaco, porque o usuário é forçado a aproximar-se de concentrações tóxicas para atingir o nível desejado de embriaguez. (A capacidade dos alcoólatras de caminhar em linha reta enquanto embriagados também envolve uma "tolerância aprendida", na qual desenvolvem habilidades adaptativas para mascarar seu estado.) Fenômeno semelhante ocorre com outros depressores do SNC. O manuseio clínico de uma tolerância farmacodinâmica pode ser realizado aumentando-se a dose; entretanto, essa conduta às vezes é ineficaz em restaurar a atividade do fármaco e pode acarretar toxicidade grave ou dependência medicamentosa. A sensibilidade normal em um indivíduo tolerante pode ser restaurada posteriormente por meio da abstenção do agente.

Apesar de não estarem bem elucidadas as bases dos tipos de tolerância farmacodinâmica, parece que um fenômeno comum são mudanças adaptativas no sentido de opor-se aos fármacos com ação em sistemas receptores específicos que são administrados por períodos prolongados. A responsividade do receptor não é estática; no caso de agentes agonistas, os receptores podem diminuir em atividade e quantidade pelos processos de dessensibilização e infrarregulação (*downregulation*), respectivamente, conforme descrito no Capítulo 1. Elementos de resposta abaixo do receptor primário também podem ser afetados da mesma maneira. Outras mudanças adaptativas podem incluir alterações na síntese, armazenamento, liberação e recaptura do mediador endógeno.

Mecanismos específicos foram estabelecidos para determinados fármacos que evocam uma forma de desenvolvimento rápido de tolerância denominada *taquifilaxia*. O agente simpatomimético tiramina é um exemplo clássico de taquifilaxia. Administrada por via intravenosa a um animal cuja inervação vagal do coração tenha sido interrompida, a tiramina aumenta indiretamente a frequência

cardíaca e a pressão arterial ao causar a liberação de norepinefrina dos nervos adrenérgicos. Uma dose subsequente administrada depois que os efeitos da primeira já tiverem desaparecido gera uma resposta menor e, depois de uma série de repetições, o fármaco pode perder praticamente toda a sua atividade. A tolerância aguda à tiramina é produzida pela rápida depleção das reservas funcionais de norepinefrina dos terminais adrenérgicos. Dois outros exemplos de taquifilaxia estão associados à histamina. Dado que as reservas endógenas de histamina podem ser rapidamente depletadas mas tardam consideravelmente a recuperar-se, fármacos que causam liberação de histamina (p. ex., morfina ou tubocurarina) geram tolerância mais ou menos da mesma maneira que a tiramina. A taquifilaxia também pode ocorrer à própria histamina. A repetição de doses crescentes de histamina por via intravenosa pode, em poucas horas, produzir uma reatividade 100 vezes abaixo do normal. Outros agentes capazes de provocar tolerância aguda incluem benzodiazepínicos, nitratos, colinérgicos e anticolinérgicos.

Uma forma final de tolerância envolve mudanças na distribuição celular induzidas pelo fármaco. Um exemplo clássico é o desenvolvimento de tolerância à quimioterapia antineoplásica por células que superexpressam o exportador de fármaco glicoproteína P, também conhecida como *proteína-1 de resistência a múltiplos fármacos*. Da mesma maneira, a indução da glicoproteína P por toxinas pode aumentar a capacidade da barreira hematencefálica de impedir sua entrada em células cerebrais.[30] Essa forma de "tolerância distribucional" exibe aspectos de tolerância farmacocinética e farmacodinâmica – farmacocinética no sentido que a distribuição do fármaco é alterada, e farmacodinâmica no sentido que aumentar a dose pode ser uma estratégia inadequada para restaurar o efeito do fármaco (porque sua toxicidade a células não protegidas pela glicoproteína P).

Com diversos estimulantes do SNC documentou-se desenvolvimento de sensibilização farmacodinâmica, na qual o indivíduo torna-se cada vez mais responsivo aos fármacos administrados regularmente. A cocaína administrada a ratos em doses únicas diárias causa aumento da atividade motora após 1 semana de tratamento. Esse efeito, associado a uma maior liberação de dopamina no cérebro, é uma resposta condicionada porque a substituição da cocaína por placebo depois de uma semana provoca resposta semelhante.[19]

Fatores Relativos ao Esquema Terapêutico

Alguns fatores que influenciam os efeitos dos fármacos estão relacionados com o contexto terapêutico no qual o agente é administrado ou prescrito. As atitudes com relação ao esquema terapêutico ou ao clínico podem determinar se um agente mostra-se eficaz em um paciente (ou até mesmo se o fármaco é tomado). O uso concomitante de outras medicações pode alterar os efeitos medicamentosos diretamente por mecanismos farmacológicos, ou indiretamente ao promover erros na administração de fármacos.

Efeitos placebo

Um efeito placebo é qualquer efeito atribuível a uma medicação ou um procedimento que não esteja relacionado com suas propriedades farmacodinâmicas ou específicas.[55] O termo *placebo* é derivado do verbo latino *placere*, que significa "dar prazer". Em farmacoterapêutica, um placebo pode ser "puro", no qual a preparação é farmacologicamente inerte (p. ex., um comprimido de lactose), ou "impuro", no qual o componente possui atividade farmacológica, mas é administrado para uma condição ou de uma maneira tal que não é possível obter nenhum benefício de suas propriedades específicas. Dois conceitos muitas vezes equivocados são que o placebo não proporciona nada além de um meio de acalmar os pacientes e que pode ter valor em afecções psicossomáticas, mas ser inútil quando os sintomas têm uma base orgânica. Entretanto, vários estudos revelaram que o placebo é eficaz no tratamento de respostas subjetivas a diversos problemas médicos "reais" (p. ex., a dor do câncer, da *angina pectoris*, da cefaleia e de feridas cirúrgicas). A distinção entre doença psicogênica e orgânica tornou-se mais confusa pela constatação de que transtornos psicológicos com frequência produzem manifestações fisiológicas ou patológicas, e que doenças orgânicas, ou pelo menos seus sinais e sintomas, podem ser influenciadas pelo SNC por meio da regulação de secreções hormonais e da atividade do sistema nervoso periférico. Os efeitos placebo não são de natureza meramente subjetiva; a administração de substâncias farmacologicamente inertes conduz a alterações mensuráveis na secreção de ácido gástrico, na frequência cardíaca e na pressão arterial, no número de leucócitos circulantes e nas concentrações plasmáticas de diversos compostos, incluindo esteroides suprarrenais, catecolaminas, eletrólitos e glicose. Até as chamadas respostas subjetivas aos placebos podem ter uma base bioquímica. Já se argumentou que a analgesia placebo pode ser bloqueada pela naloxona, um antagonista opioide específico,[24] e que o efeito placebo pode envolver o sistema de recompensa dopaminérgico.[12] Contudo, "parâmetros físicos" (p. ex., pressão arterial e tônus da musculatura brônquica) são bem mais passíveis de interferência do que "parâmetros bioquímicos" (p. ex., colesterol sanguíneo ou níveis glicêmicos).[42]

As respostas placebo a fármacos surgem de expectativas por parte do paciente com relação a seus efeitos e do desejo de obter benefício ou alívio. As expectativas desenvolvem-se no nível consciente e subconsciente e são influenciadas por diversos fatores. O paciente deve ter consciência do tratamento que está sendo realizado. A associação simbólica de receber a medicação em um ambiente terapêutico gera reações placebo. O paciente também deve estar ansioso a respeito do problema e desejar ser curado. Se o paciente estiver indiferente quanto à sua condição ou quanto ao esquema terapêutico, a ocorrência de efeitos placebo é improvável. As experiências pregressas também representam outra variável importante. A exposição prévia a medicamentos informa o paciente do que esperar de um fármaco; administrações repetidas que evocam efeitos imediatos e nítidos podem produzir reflexos condicionados. Na medida em que a sugestão está envolvida no fenômeno, os efeitos placebo estão sujeitos a modificação pelas atitudes do profissional (com relação ao paciente, à doença do paciente, e ao fármaco ou placebo) e pela forma como esses sentimentos são comunicados. Em um estudo, observou-se redução de 45% na resposta ao placebo unicamente por causa da tendenciosidade dos clínicos contra a medicação placebo.[3]

É preciso atentar para as diversas e importantes semelhanças e diferenças entre efeitos placebo e efeitos farmacológicos específicos se os clínicos pretendem evitar enganar-se com as preparações que utilizam. As respostas terapêuticas a placebos e a agentes ativos podem ser semelhantes em termos de magnitude e duração. O alívio da dor e a supressão da tosse proporcionados por um placebo podem assemelhar-se aos efeitos da codeína. As toxicidades também podem sobrepor-se. Placebos puros estão associados a diversos efeitos colaterais comuns – náusea, tontura, sudorese, xerostomia – e ocasionalmente podem estar associados a emergências potencialmente fatais como asma brônquica, hipotensão aguda e arritmia cardíaca. Em contraste com os agentes ativos, os placebos têm uma relativa carência de previsibilidade. Embora alguns fármacos consigam ser confiáveis no sentido de produzirem um determinado efeito em praticamente todos os pacientes, apenas cerca de um terço dos que recebem placebo geralmente reagem. Tentativas de identificar respondedores a placebos com base no perfil psicológico ou outras características têm sido infrutíferas; parece que qualquer indivíduo pode responder aos placebos em situações apropriadas. Por fim, existem muitas classes de fármacos, como os anestésicos gerais e os antibióticos, cujos efeitos placebo não podem ser reproduzidos.

Mais recentemente, o efeito placebo passou a ser pesquisado com maior atenção. Como a maioria dos estudos usando controles placebo não distinguiram adequadamente os efeitos que eles produzem e o curso natural de um sintoma, uma doença ou um processo de cura, o efeito placebo talvez tenha sido superestimado.[18] A administração de um placebo envolve a intervenção placebo (p. ex., o ato de dar um comprimido de lactose) e o restante da interação médico-paciente.[17] Talvez seja especialmente difícil determinar as contribuições relativas de cada experiência.

Os placebos são inclusões válidas e muitas vezes necessárias em ensaios clínicos, especialmente em estudos como ensaios de agentes analgésicos, nos quais o efeito placebo está bem documentado.[15] Estudos envolvendo outros desfechos subjetivos também representam um forte argumento a favor do uso do placebo.[30]

Os efeitos placebo úteis à terapia – além dos efeitos farmacológicos benéficos – também devem ser levados em consideração sempre que um fármaco for administrado clinicamente.[33] Às vezes, uma eficiente comunicação de confiança e outras atitudes positivas por parte do profissional podem fazer a diferença entre o fracasso e o sucesso terapêutico. A aplicação clínica de agentes placebo deve ser restrita, entretanto, a condições para as quais nenhum outro agente é superior. Mesmo nesses casos, a progressão do consentimento informado em direção aos direitos básicos do paciente tem, na melhor das hipóteses, complicado a administração clínica de medicações placebo.[33] Não obstante o uso de placebos (em grande parte variedades impuras) em medicina ser aparentemente disseminado e contínuo,[49] parece não haver justificativa para o uso terapêutico de medicações placebo na prática odontológica de rotina.

Erros medicamentosos e não aderência do paciente

Os erros medicamentosos costumam acarretar terapia subótima e por vezes surgem respostas potencialmente fatais. Decisões farmacoterapêuticas incorretas por parte do clínico podem advir de falta de conhecimento a respeito do paciente, da doença, ou do fármaco. Além disso, os fármacos muitas vezes não são usados da maneira pretendida por quem os prescreveu. Ocasionalmente, o clínico pode enganar-se na prescrição, ou o farmacêutico pode dispensar o fármaco errado ou passar as instruções ao paciente incorretamente. No ambiente hospitalar, a enfermagem ou o pessoal de apoio pode administrar o fármaco incorretamente, negligenciar sua administração, ou administrá-lo ao paciente errado. A maioria dos erros medicamentosos ocorrem, entretanto, por falha dos pacientes em tomar suas medicações conforme indicado. O descuido com medicamentos é um grande problema na terapêutica; a maioria dos estudos documentam uma taxa de não aderência de 25% a 60%.[46]

As razões para a não aderência são variadas e incluem falhas de compreensão sobre o fármaco, sobre a finalidade de sua prescrição ou sobre como deve ser administrado; fatores econômicos; sentimentos negativos com relação ao fármaco ou a quem o prescreveu; desenvolvimento de reações adversas; esquecimento ou descuido; e resolução do problema antes de o esquema terapêutico estar terminado ou, por outro lado, a não percepção de qualquer benefício terapêutico. Apesar de omissões infrequentes ou pequenos erros na dosagem ou no horário de administração geralmente serem inócuos, a desobediência completa em tomar o fármaco prescrito, a interrupção prematura ou a ingestão de quantidades excessivas podem ser desastrosas. A possibilidade de não aderência deverá ser considerada sempre que um fármaco parecer não ter atividade. Os pacientes são notoriamente imprecisos em relatar sua própria aderência ao tratamento, e os clínicos não são muito melhores em estimar tal ocorrência. Quando a terapia efetiva for essencial, a determinação direta dos níveis do fármaco ou de seus metabólitos no sangue, na urina, na saliva ou nas fezes do paciente pode ser uma medida necessária para detectar a não aderência.

Assim como ocorre com o respondente ao placebo, foram feitas tentativas de caracterizar o potencial não respondente ao fármaco com base em fatores como idade, sexo, grau de instrução, raça e *status* socioeconômico. Embora algumas correlações tenham sido estabelecidas (p. ex., pacientes idosos são mais propensos a esquecer de tomar a medicação ou a confundir um tipo de comprimido com outro), muitas investigações foram inconclusivas ou contraditórias. As variáveis mais importantes estão relacionadas não com o paciente, mas com a doença, com o fármaco administrado, com o esquema terapêutico global e com a relação médico-paciente. Os esquemas de administração são seguidos mais fielmente por pacientes com doenças potencialmente fatais do que por pacientes com afecções menores. Até mesmo no caso de doenças graves como hipertensão essencial, infecção crônica ou hiperlipidemia, a aderência é geralmente ruim (aproximadamente 50%) quando os benefícios da terapia não são superficialmente evidentes.[35] Fármacos que produzem efeitos colaterais indesejáveis são especialmente mais passíveis de serem abandonados. Os desvios na autoadministração tendem a aumentar progressivamente com fármacos que são usados a longo prazo. Além disso, quanto mais complexo o esquema terapêutico em termos de doses e fármacos, maior a incidência de não aderência à terapia. A qualidade da relação médico-paciente é importante em diversos aspectos. Os pacientes que confiam e respeitam seu dentista ou médico são mais propensos a tomar as medicações prescritas. A comunicação eficaz promove ainda mais a aderência e reduz a possibilidade de um paciente suspender unilateralmente o fármaco se ocorrerem efeitos adversos. As medidas que o clínico pode usar para melhorar a aderência do paciente são discutidas no Capítulo 55.

Interações medicamentosas

O efeito de um fármaco pode ser aumentado, diminuído ou alterado de outra forma pela administração concomitante de outro composto. Na medida em que os agentes utilizados de rotina na prática odontológica têm sido implicados em interações medicamentosas, o tópico é de interesse considerável para o clínico e é tratado separadamente no Apêndice 1.

REAÇÕES ADVERSAS A MEDICAMENTOS

De acordo com o Institute of Medicine, pelo menos 1,5 milhão de eventos medicamentosos adversos que poderiam ser evitados ocorrem por ano nos Estados Unidos.[2] Estima-se também que 5% a 17% de todos os pacientes hospitalizados nos Estados Unidos a cada ano sejam admitidos em decorrência de reações adversas a fármacos.[5,28] As estimativas do custo anual do tratamento dessas reações vão de US$ 3 bilhões a US$ 7 bilhões.[28] Além disso, um levantamento de pacientes hospitalizados entre 1966 e 1996 revelou que 7% deles sofreram uma reação medicamentosa adversa resultando em óbito, incapacidade permanente ou cuidados prolongados.[22]

A introdução de fármacos novos e altamente eficazes na terapêutica durante as últimas décadas levou a um perturbador aumento na incidência de reações adversas; a toxicidade medicamentosa é hoje considerada uma causa importante de doença iatrogênica. Reduções na taxa de mortalidade associada a determinados fármacos (p. ex., aspirina) mostram, no entanto, que as respostas tóxicas a agentes terapêuticos podem ser minimizadas pelo esforço conjunto de profissionais de saúde, indústria farmacêutica, governo e público leigo.

Classificação das Reações Adversas a Medicamentos

A toxicidade medicamentosa pode ocorrer de diversas formas: aguda ou crônica, leve ou grave, previsível ou imprevisível e local ou sistêmica. Os agentes terapêuticos também diferem amplamente em sua tendência de provocar reações adversas. O paracetamol usado para alívio da cefaleia raramente causa respostas indesejáveis, mas muitos agentes usados em quimioterapia anticâncer invariavelmente produzem algum grau de toxicidade. Agentes que são seguros para alguns indivíduos podem ser potencialmente fatais para outros. A fenoximetilpenicilina (penicilina V), que normalmente tem uma margem de segurança excepcionalmente alta, em pequenas doses pode iniciar uma anafilaxia fatal em pacientes alérgicos. As reações medicamentosas adversas podem ser classificadas de acordo com o início da manifestação (aguda, subaguda ou tardia), com o seu grau (leve, moderada ou grave) ou a previsibilidade (tipo A, previsíveis e relacionadas com a dose; tipo B, imprevisíveis e não necessariamente relacionadas com a dose, como reações idiossincráticas e imunológicas). Apesar de não haver uma classificação universalmente aceita de reações medicamentosas adversas, a nomenclatura fundamentada no mecanismo da toxicidade é a mais útil em promover o reconhecimento, a intervenção e as condutas preventivas de respostas indesejáveis aos fármacos.

Efeitos de extensão

Muitos fármacos são usados clinicamente em dosagens que proporcionam uma intensidade submáxima de efeito. A razão para tal conservadorismo é simples: aumentar os efeitos do fármaco além de um determinado ponto pode ser perigoso. O anticoagulante varfarina é exemplo típico de fármaco cuja ação terapêutica deve ser mantida sob controle para evitar uma toxicidade grave.

Para o tratamento da trombose vascular periférica, a varfarina é administrada em doses que aumentam suficientemente o tempo de protrombina de forma a gerar uma razão normalizada internacional (Cap. 31) de 2 a 3. A varfarina poderia ser administrada em quantidades maiores para inibir ainda mais a formação de coágulos, mas o risco de sangramentos espontâneos seria inaceitavelmente alto. Episódios hemorrágicos – a extensão tóxica do efeito anticoagulante da varfarina – ocorrem em 2% a 4% dos pacientes tratados até mesmo com terapia convencional. A superdosagem inadvertida é uma das causas de toxicidade da varfarina; entretanto, vários fatores adicionais que influenciam os efeitos do fármaco também podem estar envolvidos, como dieta; hereditariedade; úlceras gastrintestinais; diferenças genéticas no metabolismo do fármaco; insuficiência renal, hepática ou cardíaca; interações medicamentosas; e aderência variável por parte do paciente. A "dose normal" tem pouco significado com relação à varfarina, pois uma dose terapêutica para um paciente pode representar uma dose excessiva (*overdose*) para outro.

Respostas adversas que surgem a partir de uma extensão do efeito terapêutico são relacionadas com a dose e previsíveis. Teoricamente, são as únicas reações tóxicas que sempre podem ser evitadas sem perda do benefício terapêutico, desde que se ajuste adequadamente o esquema posológico. A Tabela 3-2 oferece outros exemplos de fármacos que exibem essa forma de toxicidade.

Efeitos colaterais

Reações dose-dependentes previsíveis não relacionadas com o objetivo da terapia são conhecidas como *efeitos colaterais*. Conforme ilustrado na Tabela 3-3, os fármacos podem produzir uma imensa série de efeitos colaterais negativos. Embora muitas dessas reações estejam associadas a apenas um agente em particular ou uma classe de fármacos, outras parecem ser quase universais em termos de ocorrência. Entretanto, é questionável se efeitos colaterais observados com frequência, como náusea e tontura, estão sempre relacionados com o fármaco; sintomas semelhantes também são bastante observados em pacientes após administração de placebo e são relatados por indivíduos que não recebem medicação alguma.

Os efeitos colaterais podem ser produzidos pela mesma interação fármaco-receptor responsável pelo efeito terapêutico, diferindo apenas quanto ao tecido ou órgão afetado. Nesses casos, a classificação das respostas medicamentosas como tóxicas ou terapêuticas pode depender da finalidade do tratamento. A xerostomia induzida pela atropina é um efeito colateral durante o tratamento da hipermotilidade gastrintestinal, mas um efeito desejável quando o fármaco é usado para controlar a salivação excessiva. Efeitos colaterais não relacionados farmacodinamicamente com a ação terapêutica também são muito comuns e também podem ser úteis. A Tabela 3-4 relaciona alguns fármacos cujos efeitos colaterais foram considerados suficientemente importantes para proporcionarem novas e inesperadas indicações para uso terapêutico.

Muitos efeitos colaterais, particularmente as formas mais perigosas, desenvolvem-se apenas com a superdosagem do fármaco. A alteração cuidadosa do esquema de administração geralmente resolve esses problemas ao mesmo tempo que mantém o tratamento eficaz. Muitos outros efeitos colaterais ocorrem em concentrações terapêuticas ou até mesmo subterapêuticas e não podem ser evitados pelo ajuste da dose sem perda do benefício do fármaco. Mas essas reações podem ser toleradas se forem leves, de curta duração, reversíveis e compatíveis com a terapia. Ocasionalmente, até mesmo efeitos colaterais perturbadores são aceitos se a necessidade da medicação for grande. Os fármacos usados no tratamento de diversos cânceres produzem efeitos tóxicos graves que precisam ser tolerados, já que não existe alternativa terapêutica disponível.

Quando dois fármacos compartilham um efeito desejado em comum, mas causam diferentes efeitos colaterais, às vezes é possível limitar as respostas tóxicas usando doses menores dos agentes em combinação. Outra conduta farmacológica para evitar efeitos colaterais é acrescentar um agente secundário que seja capaz de bloquear ou de alguma forma compensar a atividade indesejada do fármaco principal. Essas estratégias pressupõem que nenhuma outra toxicidade adicional será gerada pela combinação, além daquela produzida por um único fármaco eficaz. A associação de necrose papilar renal com o abuso prolongado de misturas analgésicas que antigamente continham aspirina, fenacetina e cafeína é altamente instrutiva da aceitação acrítica dessa suposição.[43] A estratégia farmacológica mais frutífera para eliminar efeitos colaterais indesejados é por meio do desenvolvimento de fármacos mais seletivos. Estudos das relações estrutura-atividade provaram-se inestimáveis em abolir os efeitos colaterais não relacionados com as ações terapêuticas e em reduzir os efeitos colaterais a elas vinculados.

Reações idiossincráticas

Uma *reação idiossincrática* pode ser definida como uma resposta anormal a um fármaco geneticamente determinada. Apesar de dose-dependentes, essas reações são imprevisíveis na maioria dos casos porque muito poucos pacientes que recebem um agente respondem de maneira idiossincrática, e porque o traço genético responsável por uma reação atípica pode estar completamente "silencioso" em ausência de provocação farmacológica. Quando ocorre uma resposta inesperada a um fármaco, é uma prática comum, embora equivocada, descrever o evento como idiossincrático, hábito que pode explicar por que a reação idiossincrática é jocosamente definida como uma reação que "os idiotas não conseguem explicar". A maioria das respostas fora da faixa normal de reatividade a fármacos não são de natureza verdadeiramente idiossincrática, mas representam manifestações alérgicas ou refletem extensão de efeitos ou efeitos colaterais em pacientes intolerantes ao fármaco em virtude de fatores como idade, peso, ou doença atual. Na Odontologia, a maioria das reações "idiossincráticas" a anestésicos locais são resultado de injeções intravasculares acidentais ou reações de ansiedade ao processo de injeção.

Uma reação idiossincrática muitas vezes manifesta-se como uma sensibilidade anormal ao fármaco, na qual o agente produz seu efeito característico com uma dose não convencional. Os efeitos do fármaco podem ser inusitadamente intensos ou débeis em intensidade, ou de duração curta ou prolongada. Na maioria desses casos (p. ex., envolvendo suxametônio, isoniazida, vitamina D ou fenitoína), as respostas anormais são decorrentes de alteração do

TABELA **3-2**

Exemplos de Toxicidade Medicamentosa como uma Extensão do Efeito Terapêutico

FÁRMACO	INDICAÇÃO CLÍNICA	EFEITO TERAPÊUTICO	EXTENSÃO TÓXICA DO EFEITO TERAPÊUTICO
Furosemida	Edema	Diurese	Hipovolemia
Heparina	Distúrbios tromboembólicos	Inibição da coagulação	Sangramento espontâneo
Insulina	Diabetes melito	Redução da concentração sanguínea de glicose	Hipoglicemia
Modafinila	Narcolepsia	Vigília	Insônia
Vecurônio	Cirurgia abdominal	Relaxamento da musculatura esquelética	Paralisia respiratória prolongada
Zolpidem	Insônia	Hipnose	Inconsciência

TABELA **3-3**

Efeitos Colaterais de Fármacos

FÁRMACO	EFEITO
	Cavidade Oral
Difenidramina	Xerostomia
Griseofulvina	Língua pilosa negra
Fenitoína	Hiperplasia gengival
Tetraciclina	Pigmentação, hipoplasia dentária
	Pele e Cabelos
Amoxicilina	Dermatite
Ciclofosfamida	Alopecia
Metandrostenolona	Acne
Minoxidil	Hipertricose
	Ossos e Articulações
Ciprofloxacina	Artralgia
Hidralazina	Artralgia
Fenobarbital	Osteomalácia
Prednisolona	Osteoporose
	Órgãos dos sentidos
Baclofeno	Visão turva
Digoxina	Visão amarelada
Gentamicina	Ototoxicidade
Tioridazina	Retinopatia pigmentar
	Sangue
Citarabina	Pancitopenia
Prilocaína	Metemoglobinemia
Ácido valproico	Trombocitopenia
Zidovudina	Granulocitopenia
	Efeitos Metabólicos
Aspirina	Acidose metabólica
Furosemida	Hiperglicemia
Nadolol	Hipoglicemia
Rifampicina	Icterícia
	Sistema Neuromuscular
Atorvastatina	Mialgia
Clorpromazina	Discinesia tardia
Dantroleno	Fraqueza
Lidocaína	Convulsões
Teofilina	Tremores
	Sistema Nervoso Central
Clonidina	Sonolência e letargia
Dexametasona	Depressão mental
Diazepam	Confusão
Levodopa	Mania
	Sistema Cardiovascular
Bupivacaína	Bradicardia
Fenelzina	Crise hipertensiva
Propofol	Hipotensão
Propranolol	Insuficiência cardíaca
	Sistema Respiratório
Isoflurano	Tosse
Cetamina	Laringospasmo
Petidina	Depressão respiratória
Propranolol	Broncospasmo
	Trato Gastrintestinal
Aspirina	Melena
Eritromicina	Diarreia
Lítio	Náuseas e vômitos
Morfina	Constipação
	Sistema Geniturinário
Ergonovina	Aborto
Guanetidina	Impotência
Sulfadiazina	Cristalúria
Testosterona	Priapismo

TABELA **3-4**

Efeitos Colaterais Úteis dos Fármacos

FÁRMACO	USO ORIGINAL	USO SUBSEQUENTE
Amantadina	Antiviral	Parkinsonismo
Anfetamina	Estimulante do SNC	Transtorno do déficit de atenção/ hiperatividade
Clorotiazida	Diurético	Anti-hipertensivo
Difenidramina	Anti-histamínico	Sedativo
Lidocaína	Anestésico local	Antiarrítmico
Metadona	Analgésico	Substituto da heroína
Metronidazol	Antiparasitário	Antibacteriano
Fenitoína	Anticonvulsivante	Antiarrítmico
Probenecida	Inibição da eliminação de penicilina	Uricosúrico
Quinidina	Antimalárico	Antiarrítmico

SNC, sistema nervoso central.

metabolismo do fármaco; no entanto, outros mecanismos foram identificados, como distribuição anormal (ferro, tiroxina) e afinidade incomum pelo receptor (varfarina). Além das características respostas farmacológicas perturbadoras, singularidades genéticas podem produzir efeitos medicamentosos novos que, independente da dose, talvez jamais ocorram em indivíduos normais. Um exemplo de um efeito medicamentoso novo é a anemia hemolítica causada pelo agente antimalárico primaquina. Os eritrócitos de indivíduos sensíveis são deficientes em glicose-6-fosfato desidrogenase, uma enzima envolvida no metabolismo intermediário da glicose.[38] Sem a capacidade de produzir quantidades normais de equivalentes redutores, esses eritrócitos são suscetíveis à destruição oxidativa pela primaquina e diversos outros compostos. A base genética da hemólise pela primaquina é clara: a reação ocorre quase exclusivamente em homens de determinados grupos raciais e étnicos (p. ex., afro-americanos, sardos [habitantes da Sardenha], judeus sefarditas, iranianos e filipinos).

Sabe-se que diversas idiossincrasias estão associadas a fármacos. Alguns exemplos estão listados na Tabela 3-5. Na suspeita de uma resposta adversa ter base genética, torna-se importante determinar se o paciente tem histórico pessoal ou familiar de reatividade atípica ao fármaco. Na medida em que as reações idiossincráticas são bastante reproduzíveis um dado indivíduo, um único episódio de toxicidade grave deverá impedir o uso futuro do agente ofensor. O exame da família do paciente é útil para estabelecer a natureza hereditária da reação e para identificar outros indivíduos em risco.

Hipersensibilidade (alergia) medicamentosa

Respostas adversas de origem imunológica são responsáveis por aproximadamente 10% de todas as reações indesejadas a fármacos. A hipersensibilidade pode ser distinguida de outras formas de toxicidade medicamentosa em vários aspectos. Primeiro, para que a reação seja provocada, é necessária uma exposição prévia ao fármaco ou a um composto correlato. Segundo, a gravidade da resposta aparentemente não depende da dose. Em terceiro lugar, a natureza do efeito desfavorável depende não só do fármaco ofensor mas também do mecanismo imunológico envolvido. Por fim, a reação é imprevisível; ela costuma ocorrer em uma pequena parcela da população, às vezes em pacientes que já foram tratados anteriormente por diversas vezes sem problemas.

Os fármacos diferem enormemente em termos de potencial antigênico. Alguns compostos (p. ex., cafeína e epinefrina) nunca causam alergia medicamentosa; outros (fenil-etil-hidantoína) mostraram-se demasiadamente alergênicos para uso humano. Na clínica, para fármacos comumente implicados em reações alérgicas (p. ex., penicilinas, sulfonamidas, quinidina) a incidência de tais respostas é de cerca de 5%. Ocasionalmente, o que causa a

TABELA **3-5**

Reações Idiossincráticas a Fármacos

ANOMALIA GENÉTICA	FÁRMACOS AFETADOS	RESPOSTA IDIOSSINCRÁTICA
Deficiência de NADH-metemoglobina redutase	Benzocaína, prilocaína	Metemoglobinemia
Deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase	Aspirina, primaquina, sulfonamidas	Anemia hemolítica
Síntese anômala do heme	Barbitúricos, sulfonamidas	Porfiria
Baixa atividade plasmática de colinesterase	Procaína e outros anestésicos locais tipo éster	Toxicidade do anestésico local
Homeostasia do cálcio muscular alterada	Anestésicos voláteis inalatórios, suxametônio	Hipertermia maligna
Intervalo QT prolongado	Cisaprida, alguns antipsicóticos e antiarrítmicos	*Torsades de pointes*

NADH, Nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido.

alergia é alguma outra substância presente na formulação além do princípio ativo (p. ex., conservantes ou corantes).

À parte os agentes de alto peso molecular (insulina, dextrana, polipeptídeos), os fármacos no estado livre normalmente não são antigênicos, necessitando estar ligados de maneira covalente a moléculas transportadoras endógenas como a albumina para gerar respostas imunológicas. Na medida em que esses agentes terapêuticos são muitas vezes quimicamente inertes, em geral eles demandam ativação pelo metabolismo ou pela luz solar (fotossensibilidade) antes de servirem como haptenos na formação do antígeno. As penicilinas, responsáveis pela maioria das reações fatais, são excepcionais no sentido de converterem-se espontaneamente em derivados altamente reativos, além de sofrerem reduzido grau de metabolismo *in vivo*.

Reconhecem-se quatro tipos de hipersensibilidade medicamentosa com base nas reações imunológicas que causam e em seus locais de ação.[36] As reações de tipo I, também conhecidas como respostas reagínicas ou anafiláticas, incluem as formas imediatas de alergia medicamentosa nas quais os transtornos surgem dentro de minutos ou horas após contato com o fármaco. As reações imunológicas subjacentes são iniciadas pela fixação do antígeno a anticorpos IgE ligados à superfície de mastócitos e basófilos. Os efeitos indesejados decorrem da subsequente desgranulação celular e da liberação de histamina, leucotrienos, citocinas e outros mediadores. Os principais sinais e sintomas da alergia tipo I envolvem o trato gastrintestinal (cólicas e diarreia), as membranas mucosas e a pele (eritema, urticária, edema angioneurótico), os pulmões (broncoconstrição) e os vasos sanguíneos (vasodilatação, aumento da permeabilidade). Em sua forma mais grave, dentro de poucos minutos após a exposição ao fármaco, a anafilaxia pode causar morte por obstrução das vias aéreas ou colapso cardiovascular. A injeção parenteral do fármaco é mais propensa a produzir reações potencialmente fatais do que o uso oral ou tópico. Não obstante, há relatos de morte de alguns pacientes após aplicação tópica de menos de 1 μg de penicilina. Acredita-se que pacientes com tendência alérgica (denunciada por histórico de febre do feno ou asma brônquica) sejam mais propensos a desenvolver reações do tipo I graves. A resposta anafilática imediata é o único tipo de alergia medicamentosa que o dentista pode ser forçado a tratar sem o benefício de um apoio médico. A epinefrina é o agente de escolha para reverter as manifestações de uma resposta grave; anti-histamínicos e corticoides suprarrenais são úteis como medicações auxiliares (Cap. 54).

As reações do tipo II, ou citotóxicas, são causadas por anticorpos circulantes (IgG e IgM). Quando um constituinte da membrana plasmática serve como transportador do hapteno, ou quando um antígeno completo é adsorvido na superfície da membrana, a ligação da imunoglobulina acarreta fixação do complemento e lise da célula. Muitas formas de anemia hemolítica, leucopenia e trombocitopenia induzidas por medicamentos são consequência dessa forma de destruição imunológica. As respostas do tipo II são usualmente tardias e se manifestam desde algumas horas até dias depois da administração do fármaco.

As reações de tipo III, ou de complexo imune, ocorrem quando se formam complexos antígeno-anticorpo solúveis nos espaços intravascular ou intersticial. Em seguida à deposição subsequente dos complexos nas paredes de pequenos vasos sanguíneos, ocorre ativação do complemento e migração de neutrófilos para a área. Essas células desgranulam-se na tentativa de remover os complexos, liberando enzimas lisossômicas que causam dano aos tecidos locais e promovendo trombose dos vasos afetados. As reações de tipo III podem provocar muitas sequelas desagradáveis, algumas das quais podem ser muito graves (p. ex., neuropatia, glomerulonefrite, doença do soro). Podem observar-se também reações indistinguíveis de estados patológicos como o lúpus eritematoso sistêmico e o eritema multiforme. Por fim, complexos antígeno-anticorpo solúveis podem fixar-se em membranas celulares e causar citotoxicidade indistinguível das reações do tipo II.

As reações do tipo IV são sinônimas de imunidade mediada por células. Os linfócitos T sensibilizados expostos ao hapteno do fármaco ou seu conjugado liberam linfocinas que atraem outras células (linfócitos, macrófagos, células T citotóxicas) para o sítio antigênico. Lisossomos e outras substâncias (incluindo linfocinas tóxicas) elaboradas pelas células recrutadas causam necrose do tecido local. As reações do tipo IV normalmente são tardias, em virtude do tempo necessário para as células efetoras concentrarem-se na área envolvida. Para os dentistas, uma importante reação imunológica celular era a dermatite de contato adquirida pela exposição repetida das mãos a anestésicos locais tipo éster, como a procaína. Antes de os agentes anestésicos amida estarem disponíveis, a alergia à procaína complicava sobremaneira a prática clínica. Ainda hoje a alergia a anestésicos locais tipo éster é problemática para alguns pacientes, por causa de diversas substâncias que podem provocar reações cruzadas e causar um *rash* eczematoide. Dois exemplos são o metilparabeno, um conservante farmacêutico amplamente utilizado, e a *p*-fenilenodiamina, um componente de tinturas de cabelo.[1]

Apesar de nem sempre ser possível evitar as alergias medicamentosas, sua frequência de ocorrência pode ser minimizada observando-se as seguintes precauções:

1. *Obtenha uma história médica adequada*. Se um paciente tiver um histórico presumido de alergia medicamentosa, é importante descobrir a identidade da formulação ofensora e determinar se a reação é compatível com uma causa imunológica.
2. *Evite o fármaco ofensor e possíveis fatores de reação cruzada*. O paciente realmente alérgico a um fármaco não deverá receber o agente ou um congênere novamente, a não ser que a necessidade daquela medicação particular seja mandatória.
3. *Evite a administração de fármacos inadequados.* Em uma revisão de 30 fatalidades decorrentes do uso de penicilina, mostrou-se que esse antibiótico nem mesmo estava indicado para mais de 50% dos casos examinados.[41]
4. *Promova o uso oral e restrinja a exposição tópica*. No caso das penicilinas, a via oral é a menos alergênica e a via tópica é o modo mais alergênico de administração do fármaco.
5. *Peça um teste de alergia quando apropriado.* Embora esses métodos não costumem ser confiáveis e possam ser perigosos, os testes cutâneos para alergia a penicilinas provaram ser preditivos,[48] e o mesmo também foi afirmado com relação a anestésicos locais.[1] Os testes alérgicos podem ser necessários quando não houver alternativas apropriadas ao fármaco em questão.

A observação dessas recomendações reduzirá a incidência de reações alérgicas aos fármacos. Como exemplo, o uso mais prudente da penicilina nos últimos anos pode ter levado a um declínio na taxa de mortalidade por problemas com a medicação, antes estimada nos Estados Unidos em 500 indivíduos por ano.[34]

Reações pseudoalérgicas e secundárias

Reações pseudoalérgicas são respostas medicamentosas adversas causadas por mediadores de alergia liberados por meio de processos anticorpo-independentes. No caso das macromoléculas, a via alternativa de fixação do complemento pode levar a diversas reações citotóxicas e de imunocomplexos. Bem mais comuns são as reações anafilactoides, que mimetizam um ou mais aspectos da anafilaxia. Alguns analgésicos opioides, agentes bloqueadores neuromusculares e agentes anestésicos intravenosos podem causar liberação de histamina dos mastócitos. A aspirina, o ibuprofeno e inibidores da síntese de prostaglandinas correlatos podem provocar superprodução de leucotrienos broncoconstritores. Assim como ocorre nas alergias verdadeiras, essas reações são imprevisíveis; entretanto, parecem ser dose-dependentes, não necessitam de sensibilização prévia e podem ocorrer na primeira exposição ao fármaco.

As reações secundárias são consequências indiretas (e, via de regra, imprevisíveis) da ação farmacológica primária de um agente. Os antibióticos oferecem os melhores exemplos. Um possível desfecho da administração de um antibiótico é o desenvolvimento de superinfecção, uma doença microbiana secundária possibilitada pela supressão induzida da microflora normal pelo antibiótico (Caps. 38 e 39). Por outro lado, a rápida lise de bactérias suscetíveis pode ser responsável pelo fenômeno de Jarisch-Herxheimer, uma síndrome semelhante à doença do soro causada pela liberação de antígenos microbianos, endotoxinas, ou ambos.

Carcinogênese

Um dos aspectos da toxicidade medicamentosa que tem provocado grande impacto na consciência pública é a carcinogênese. Apesar do grande foco de atenção ser dado a poluentes ambientais, incluindo as substâncias químicas que representam riscos ocupacionais, a associação de leucemia com diversos agentes antineoplásicos e a relação entre o câncer de útero e o dietilestilbestrol põem em relevo o potencial tumorigênico de alguns fármacos terapêuticos. As substâncias produtoras de câncer mais difundidas em nossa sociedade são derivadas de uma droga "social" – o cigarro.

Praticamente todo agente capaz de alterar a estrutura do DNA é um carcinógeno potencial. Agentes carcinogênicos reconhecidos incluem substâncias radiativas, agentes alquilantes, nitrosaminas e diversas aminas aromáticas e hidrocarbonetos aromáticos policíclicos. Com exceção dos materiais radiativos, a maioria dos fármacos capazes de iniciar uma alteração neoplásica precisa ser quimicamente ativada. Esse processo ocorre espontaneamente com algumas substâncias alquilantes, mas normalmente depende de biotransformação metabólica. Neste particular, há envolvimento das enzimas do citocromo P450, gerando intermediários eletrofílicos altamente reativos. Essas moléculas ativadas conseguem interagir com o DNA em sítios específicos. Fármacos alquilantes podem formar ligações covalentes com um átomo de nitrogênio (N7) da guanina. Se houver replicação antes que o dano possa ser reparado, pode ocorrer uma transversão, pela qual o par guanina-citosina alquilado é substituído por uma timina-adenina. Tais transversões não se distribuem aleatoriamente por todo o genoma, mas agrupam-se em *loci* específicos.[13] A transformação neoplásica tem lugar quando as mutações desenvolvem-se em genes que regulam o crescimento celular.

Desde a década de 1980 um convincente corpo de evidências vem se acumulando implicando dois grupos de genes na carcinogênese química: oncogenes e genes de supressão tumoral.[45] Os oncogenes são derivados de genes normais, ou proto-oncogenes, cuja função é promover o crescimento e o desenvolvimento. Vários mecanismos de transformação neoplásica dos proto-oncogenes foram descobertos, incluindo as mutações de ponto, que pareceriam ser os candidatos mais prováveis para a carcinogênese química. O grupo *ras* de proto-oncogenes com frequência transforma-se em câncer humano. Cada gene *ras* codifica uma proteína que coopera na transmissão para o núcleo dos sinais estimuladores originados em receptores tirosina quinase ligados à membrana. As proteínas *ras* são ativadas por ligação com guanosina trifosfato (GTP) e inativadas quando o GTP ligado se auto-hidrolisa a guanosina difosfato. Os produtos do oncogene *ras* diferem da proteína natural pela substituição de um único aminoácido em um dos diversos pontos-chave aparentemente envolvidos com ligação de nucleotídeos e regulação de proteínas.[37] O resultado final é uma proteína que perde sua capacidade de hidrolisar o GTP e permanece sempre ativa. Foram identificados outros oncogenes que codificam diversas tirosina quinases, proteína quinases serina/treonina-específicas e proteínas regulatórias de genes.

Genes de supressão tumoral codificam proteínas que normalmente inibem o crescimento celular. Um exemplo importante envolvido na maioria dos cânceres humanos é o gene *p53*. Seu derivado proteico, p53, é uma proteína regulatória nuclear que ativa a transcrição de um gene cujo produto proteico impede a replicação celular. Quando o gene *p53* torna-se inativo ou mutado, essa importante via inibitória é perdida, e a célula afetada pode começar a multiplicar-se.[50] Erros espontâneos na replicação também podem acumular-se porque a rápida divisão celular não dá tempo suficiente para reparo do DNA.

O câncer costuma ocorrer em múltiplos estágios, envolvendo diversas mutações genéticas.[11] No caso do carcinoma espinocelular da boca, uma série de deleções envolvendo múltiplos genes de supressão tumoral e superexpressão dos proto-oncogenes ciclina D1 e receptor do fator de crescimento epidérmico são etapas comuns que levam à carcinogênese.[8] Em termos coletivos, essas alterações são responsáveis pela iniciação da transformação neoplásica e a subsequente promoção do crescimento celular.

Alguns compostos causam tumores apenas após tratamento prévio com um outro agente. O primeiro parece iniciar a transformação neoplásica, e o segundo promove o crescimento do tumor. Compostos deste último grupo são denominados *promotores* ou *carcinógenos não genotóxicos*. Supõe-se nesses casos que o promotor anula o controle de crescimento que distingue células normais de células cancerosas. Exemplos de promotores em modelos experimentais incluem os ésteres de forbol, sacarina, clorofenotano e fenobarbital. Independentemente de fatores iniciadores ou promotores, os fármacos imunossupressores geralmente podem favorecer o desenvolvimento do câncer por interferência nos mecanismos de vigilância imunológica responsáveis pela eliminação de células neoplásicas transformadas.

Os carcinógenos são detectados com frequência pelo rastreamento de mutagenicidade pelo teste de Ames. No entanto, grandes dificuldades são encontradas em avaliar a carcinogenicidade de agentes para uso humano. Primeiro, o período de latência entre a iniciação e o surgimento clínico da neoplasia pode levar de anos a décadas. Em segundo lugar, apesar de a incidência da indução do tumor ser dose-dependente, não está estabelecido se é possível encontrar uma dose ou uma duração de exposição abaixo das quais um fármaco não causará tumor. Em terceiro lugar, na medida em que um agente administrado geralmente requer metabolismo para ativação, diferenças interespécie em termos de biotransformação limitam consideravelmente o uso da experimentação animal para tal propósito. Na ausência de métodos infalíveis de rastrear fármacos, a conduta necessária, se não ideal, para identificar compostos carcinogênicos é exercer vigilância contínua sobre a incidência de câncer com relação ao consumo de fármacos. Em vista da latência prolongada do desenvolvimento do câncer e da enorme quantidade de agentes introduzidos na farmacologia nas últimas décadas, não seria surpresa testemunharmos a descoberta de novos carcinógenos entre os agentes terapêuticos atualmente em uso.

Problemas Especiais

Os riscos de medicação relacionados com abuso, intoxicação e efeitos teratogênicos sobre o feto merecem um comentário especial, porque os indivíduos afetados geralmente não são expostos ao agente com finalidades terapêuticas. Nessas situações, a prevenção e o controle das reações adversas podem ser complicados por questões como a intenção do indivíduo que toma o fármaco, a incapacidade de identificar o agente agressor e a singular suscetibilidade do embrião à toxicidade medicamentosa.

Abuso de drogas

Caracterizado pela autoadministração persistente e excessiva, abuso de drogas refere-se ao uso de qualquer medicação ou substância de modo inadequado e fora dos padrões. O abuso de drogas representa um problema especial em toxicologia porque, além dos riscos do uso de compostos farmacologicamente ativos sem a apropriada supervisão médica (p. ex., toxicidade medicamentosa, infecção por assepsia inadequada), consequências adversas podem resultar dos atos envolvidos na busca e no uso de tais substâncias. O comportamento compulsivo é especialmente poderoso para fármacos que agem no SNC e, com exceção de substâncias pouco estigmatizadas – bebidas cafeinadas e produtos à base de tabaco –, os correspondentes custos sociais, econômicos e legais do abuso desses agentes podem ser imensos. Até mesmo no caso de produtos do tabaco, as restrições ao seu uso que vêm sendo cada vez mais impostas podem ter ramificações legais em caso de violação. A abstenção de agentes que produzem dependência física resulta no surgimento de sintomas de abstinência característicos da substância envolvida e da intensidade do uso prévio. O Capítulo 51 apresenta uma ampla discussão sobre o abuso de drogas envolvendo agentes de ação central .

Intoxicação medicamentosa

De acordo com dados da American Association of Poison Control Centers, mais de 2,4 milhões de envenenamentos foram comunicados em 2007.[6] Dos mais de 1.000 óbitos constantes desse relato, acredita-se que mais da metade tenha sido em consequência de suicídio. A intoxicação com fármacos responde por uma porcentagem significativa dos episódios relatados e é uma grande preocupação para profissionais de saúde e leigos. As substâncias mais comumente implicadas nessas intoxicações fatais são analgésicos, antidepressivos, álcool, estimulantes do SNC e agentes cardiovasculares.

Crianças menores de 5 anos de idade representam a maioria dos casos de envenenamento e quase 2% dos óbitos por envenenamento. A despeito dessas estatísticas, as intoxicações fatais em crianças pequenas caíram em mais de 70% desde o início da década de 1960. A aspirina, historicamente a principal causa de toxicidade medicamentosa em crianças pequenas, é um exemplo notável de como a intoxicação acidental pode ser controlada. Reconhecendo o perigo especial representado pela aspirina infantil colorida e aromatizada, a indústria farmacêutica voluntariamente limitou a quantidade de comprimidos de aspirina por frasco a um total (normalmente) subletal de 36 unidades. As embalagens de segurança, que se tornaram obrigatórias após aprovação do decreto *Poison-Prevention Packaging Act* de 1970, reduziram ainda mais a incidência de ingestão fatal. Por fim, a maior conscientização do público com relação aos perigos da superdosagem de aspirina, gerada em parte pela proliferação dos centros de controle toxicológico nos Estados Unidos, levou a uma armazenagem doméstica mais segura. Houve ainda mais queda nas taxas de mortalidade em consequência de intoxicação por aspirina, em parte por causa da maior confiança em formulações líquidas de paracetamol e ibuprofeno com finalidade analgésica e antipirética. Entretanto, como era de esperar, as intoxicações por paracetamol e ibuprofeno, antes bastante raras, hoje são mais comuns. Os princípios de toxicologia e a prevenção e tratamento de intoxicações medicamentosas são discutidos no Capítulo 52.

Fármacos e gravidez

O risco ao feto da administração de medicamentos durante a gravidez tem recebido atenção considerável, tanto em publicações leigas como na literatura profissional. Ao longo dos anos, alguns compostos foram implicados no desenvolvimento de anomalias congênitas. Esses teratógenos interferem na organogênese do embrião em desenvolvimento, produzindo defeitos em uma ou mais estruturas. Se os defeitos forem incompatíveis com a vida, há morte fetal e consequente reabsorção ou aborto espontâneo; se forem menos graves, o resultado é uma criança com malformações.

Pouco se sabe a respeito do potencial teratogênico da maioria dos fármacos em humanos, mas o desastre da talidomida nos anos 1960-1962 provou que um fármaco comum, extremamente seguro em adultos, pode provocar extensas malformações no período pré-natal. A talidomida é um sedativo-hipnótico que foi aprovado para uso clínico na Europa e outros países no final dos anos 1950. O fármaco rapidamente conquistou ampla aceitação e era muito usado por mulheres para aliviar as náuseas do "enjoo matinal". Pouco após sua introdução no mercado ocorreu uma epidemia de bebês nascidos com focomelia, ou malformação dos braços e das pernas semelhantes a "membros de foca". Estudos retrospectivos determinaram que a focomelia era causada pela talidomida quando o agente era tomado 24 a 29 dias após a concepção.[23] Outros defeitos também eram gerados pela talidomida (p. ex., ausência de orelhas externas, disfunção de nervos cranianos, estenose anorretal), dependendo da época da administração do fármaco. Retirado do mercado no mundo inteiro durante anos, a talidomida retornou posteriormente ao cenário terapêutico. Atualmente, está aprovada para o tratamento de determinadas formas de hanseníase; é usada também no tratamento clínico de sequelas variadas da infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), no mieloma múltiplo, na estomatite aftosa e como imunomodulador em afecções como a doença de Crohn. Há rígidos controles de prescrição para evitar seu uso em gestantes.

Experimentos laboratoriais em animais e investigações de casos de teratogênese acidental em humanos revelaram que as malformações induzidas por medicamentos são governadas pelo padrão sequencial do desenvolvimento embrionário e fetal. A partir da fertilização até aproximadamente 20 dias, um embrião sobrevive ou sucumbe a um insulto químico. Entretanto, não ocorrem malformações porque as células permanecem indiferenciadas durante esse período. As malformações teratogênicas podem aparecer a partir do dia 21 (quando surgem os somitos) e continuam até o final do primeiro trimestre, época em que a diferenciação e a organogênese já estão bem estabelecidas. Os defeitos produzidos variam de acordo com a ação tóxica do agente e com a época de administração. Algumas malformações, como a fenda palatina, podem ser produzidas por diversas substâncias; alguns teratógenos, como agentes antifolato, podem gerar um amplo espectro de defeitos estruturais.[51] A toxicidade seletiva dos fármacos em relação ao feto não termina aos 3 meses de gestação. Embora possam não ocorrer malformações maiores , o desenvolvimento normal pode ser retardado ou afetado de alguma forma ao longo de toda a gestação. Imaturidades em termos fisiológicos e bioquímicos podem promover reações adversas no feto em doses que são seguras para a mãe. A administração de fármacos no momento do parto está comumente associada a efeitos exacerbados no recém-nascido.

A Tabela 3-6 ilustra diversos agentes conhecidos por provocarem efeitos tóxicos durante a gravidez e indica o período em que sua administração é mais perigosa para o embrião ou o feto. Em uma tentativa de classificar os fármacos com base em seu potencial tóxico durante a gravidez, a FDA instituiu uma classificação de categoria de segurança dos fármacos na gravidez que se encontra resumida na Tabela 3-7. Vários agentes mais antigos ainda não foram classificados; dentre os fármacos classificados, a maioria encaixa-se nas categorias que indicam ausência de informações definitivas quanto à segurança de seu uso em seres humanos.

A despeito das incertezas com relação à maioria dos fármacos e o feto, os agentes farmacológicos são usados extensivamente por gestantes. As principais categorias de fármacos incluem suplementos de ferro, analgésicos, vitaminas, sedativos hipnóticos, diuréticos, antieméticos, antimicrobianos, antigripais, hormônios, "tranquilizantes", broncodilatadores e controladores do apetite. Há ampla variação de risco relativo quanto ao uso de fármacos durante a gravidez.[4] Apesar de as mulheres e os profissionais de saúde estarem hoje mais conscientes dos riscos representados pelos fármacos, merece ser reiterada a advertência para restringir o uso de agentes terapêuticos, especialmente durante o primeiro trimestre de gestação. No contexto odontológico, não existem dados definidos a respeito do uso de anestésicos locais no primeiro trimestre. À luz da possibilidade de os anestésicos locais poderem representar um pequeno risco ao embrião ou ao feto, a prudência dita que apenas tratamento de urgências ou emergência sejam feitos durante esse período crítico do desenvolvimento fetal. Os sedativos benzodiazepínicos, conhecidos por sua teratogenicidade a humanos, devem

TABELA **3-6**

Efeitos Tóxicos de Fármacos durante a Gravidez

		PERÍODO MAIS SUSCETÍVEL*			
FÁRMACO	**EFEITO TÓXICO AO FETO**	**PRIMEIRO TRIMESTRE**	**SEGUNDO TRIMESTRE**	**TERCEIRO TRIMESTRE**	**TERMO**
Antineoplásicos	Fenda palatina, defeitos das extremidades, retardos graves, morte	✓			
Cloranfenicol	Síndrome cinzenta, morte				✓
Cortisona	Fenda palatina	✓			
Anticoagulantes cumarínicos	Hemorragia, morte				
Diazepam	Fenda palatina, depressão respiratória	✓			✓
Anestésicos locais	Bradicardia, depressão respiratória				✓
Dietilamida do ácido lisérgico	Dano cromossômico, retardo do crescimento	✓			
Analgésicos opioides	Depressão respiratória, morte neonatal				✓
Iodeto de potássio	Bócio, retardo mental				
Quinina	Surdez, trombocitopenia			✓	✓
Esteroides sexuais	Masculinização, carcinoma vaginal (tardio)				
Estreptomicina	Dano ao oitavo nervo craniano, micromelia, anomalias esqueléticas múltiplas				
Tetraciclinas	Inibição do crescimento ósseo, alteração da coloração dos dentes, micromelia, sindactilia				
Talidomida	Focomelia, defeitos múltiplos	✓			
Diuréticos tiazídicos	Trombocitopenia, morte neonatal			✓	✓

Adaptado de Underwood T, Iturrian EB, Cadwallader DE: Some aspects of chemical teratogenesis, *Am J Hosp Pharm* 27:115-122, 1970.
*Os cumarínicos e outros fármacos sem marca de indicação são tóxicos de maneira aproximadamente igual ao longo de toda a gravidez.

TABELA **3-7**

Categorias de Risco na Gravidez da U.S. Food and Drug Administration

CATEGORIA	**DEFINIÇÃO**	**EXEMPLOS DE FÁRMACOS**
A	Estudos adequados e bem-controlados não conseguiram mostrar ocorrência de risco ao feto no primeiro trimestre de gestação (e não há evidências de risco nos trimestres subsequentes)	Levotiroxina, sulfato de magnésio (injetável), fluoreto de sódio*
B	*Ou* (1) estudos adequados e bem-controlados não conseguiram mostrar risco para o feto no primeiro trimestre de gestação, e não há evidências de risco nos trimestres subsequentes, mas estudos de reprodução animal mostraram um efeito adverso no feto, *ou* (2) não há estudos humanos, mas estudos animais não conseguiram mostrar risco para o feto	Paracetamol*, amoxicilina e clavulanato, cefaclor, eritromicina, lidocaína, naproxeno, fenoximetilpenicilina (penicilina V)*
C	Não foram realizados estudos adequados e bem-controlados em gestantes, mas não há estudos de reprodução animal ou eles mostram um efeito adverso no feto. A despeito do risco potencial, o potencial benefício pode admitir o uso do fármaco em gestantes	Atropina, bupivacaína, butorfanol, codeína, diflunisal, epinefrina, hidrocortisona (tópica), petidina, morfina, tiopental
D	Existem evidências positivas de risco ao feto humano com base em dados de reações adversas de experiências investigacionais ou de comercialização ou estudos em seres humanos. O benefício potencial pode permitir seu uso em gestantes a despeito do potencial risco	Aspirina*, hidrocortisona (sistêmica)*, lorazepam, midazolam, pentobarbital, ácido valproico
X	Estudos em animais ou humanos mostraram anomalias fetais, ou há evidências positivas de risco ao feto humano com base em dados de reações adversas colhidos em experiências investigacionais ou de comercialização, ou ambos, e o risco potencial do fármaco em gestantes claramente supera o potencial benefício	Ergotamina, estradiol, isotretinoína, temazepam, triazolam, varfarina

Adaptado de *USP dispensing information — drug information for the health care provider*, 26a ed, Rockville, MD, 2006, The United States Pharmacopeial Convention, Inc.
*Classificação estimada com base em informações atuais e nas definições de categorias da FDA.

ser evitados durante toda a gravidez. Entretanto, os cuidados dentários regulares não precisam ser adiados durante o segundo trimestre, juntamente com a atenção e os cuidados sensatos que devem ser tomados para evitar tanto o indevido estresse físico e emocional à paciente como os agentes que representem um risco conhecido ao feto.[31]

DESENVOLVIMENTO DE NOVOS FÁRMACOS

O progresso da farmacoterapia depende fundamentalmente da descoberta, avaliação e comercialização de novos fármacos. As últimas décadas testemunharam uma proliferação sem precedentes de agentes medicinais, e importantes revisões sobre como os fármacos planejados para uso humano são avaliados contribuíram para a produção de compostos mais seguros e mais eficazes. Entretanto, como agente que prescreve fármacos, o profissional de saúde deve ter consciência dos problemas e custos atrelados ao desenvolvimento de agentes terapêuticos e das inevitáveis limitações do acesso a informações sobre a segurança do fármaco antes do seu uso generalizado. Somente com esse conhecimento o clínico consegue chegar a uma atitude equilibrada com relação aos novos fármacos e ao que se afirma sobre eles.

Origem de Novos Fármacos

Durante séculos, esforços consideráveis em farmacologia foram dedicados à purificação de componentes ativos a partir de produtos naturais de plantas e animais antes usados com finalidades medicinais. Com exceção de diversos fitoterápicos, essas fontes tradicionais de fármacos estão, em sua maioria, esgotadas.

Muitos dos novos agentes terapêuticos são descobertos por triagem empírica. Em testes de rastreamento, milhares de compostos provenientes de materiais naturais ou de síntese química são examinados para uma determinada atividade farmacológica. Placas de microtitulação, microarranjos e outros tipos de tecnologia de larga escala tornaram o rastreamento um método importante para descobrir novos fármacos capazes de produzir um efeito farmacológico definido. Com a exceção da penicilina, todos os grupos de antibióticos foram isolados por rastreamento da atividade antimicrobiana em amostras de solos e outros materiais. Mais recentemente, os avanços em química sintética e biologia molecular levaram a uma proliferação de testes de rastreamento nos quais células trabalhadas para expressarem receptores de interesse e respostas biológicas facilmente mensuráveis após ativação desses receptores são expostas a uma grande quantidade de agentes químicos e sua atividade é examinada.

Uma técnica produtiva para descobrir novos fármacos é alterar a estrutura molecular de um agente existente. Estudos da relação estrutura-atividade estão intimamente envolvidos nessa estratégia. Com frequência, os derivados produzidos são pouco mais do que fármacos "repetidos" — agentes que, embora semelhantes ao composto de origem em termos de atividade, não oferecem nenhuma vantagem terapêutica, mas são comercializados assim mesmo por motivos econômicos. Em menor frequência, um fármaco é sintetizado e difere substancialmente de seu predecessor em termos de propriedades farmacocinéticas. A fenoximetilpenicilina (penicilina V), que é quase idêntica em atividade antimicrobiana ao seu precursor, a benzilpenicilina (penicilina G), é contudo preferível para uso oral em virtude de sua absorção ser duas a cinco vezes melhor. Diferenças farmacocinéticas são especialmente marcantes entre os congêneres benzodiazepínicos, com meias-vidas de eliminação de algumas horas a vários dias. O desfecho menos comum da modificação molecular, porém usualmente o mais desejável, é a síntese de um derivado que difere qualitativamente do fármaco original quanto ao efeito farmacodinâmico. Tais descobertas são resultado de tentativas de melhorar um aspecto do espectro de atividade de um agente sobre todos os demais. A constatação de que as sulfonamidas utilizadas em quimioterapia de infecções bacterianas podiam diminuir a glicemia e em certas condições promoviam aumento do fluxo urinário culminou na produção de algumas novas classes de fármacos: os inibidores da anidrase carbônica, os diuréticos tiazídicos e os agentes hipoglicemiantes derivados da sulfonilureia.

Cada vez mais as descobertas de novos fármacos estão evoluindo a partir de avanços do conhecimento de fisiologia básica, bioquímica e genoma humano. Em nenhum lugar esse aspecto da "descoberta racional do fármaco" é mais nítido do que na síntese de antimetabólitos para quimioterapia antiviral e antineoplásica e no desenvolvimento de fármacos para modificar reações imunológicas. A extração de alguns efetores naturais (p. ex., insulina, calcitonina e corticotropina) e a síntese de outros (p. ex., esteroides adrenais e sexuais, epinefrina, derivados de vitamina D e prostaglandinas) proporcionaram uma legião de agentes terapêuticos. A tecnologia do DNA recombinante, pela qual bactérias ou até mesmo células de mamíferos transformadas podem ser alteradas geneticamente para sintetizar proteínas exógenas, está cumprindo sua promessa de produção em larga escala de agentes humano-derivados (p. ex., interferonas, insulina, calcitonina, hormônio do crescimento, fatores de crescimento hematopoéticos e anticorpos monoclonais) que anteriormente eram obtidos apenas em pequenas quantidades. Provavelmente essa fonte de fármacos continuará a crescer, e espera-se que agentes até o momento desconhecidos tornem-se disponíveis para aplicação em farmacoterapia, acompanhando o progresso dos estudos sobre o genoma humano.

Uma rica fonte de novos produtos farmacêuticos vem do desenvolvimento de novos sistemas de liberação para fármacos existentes. O uso de pró-fármacos para proporcionar melhor absorção gastrintestinal (p. ex., enalapril), maior distribuição regional (p. ex., levodopa, em associação com carbidopa) ou maior segurança (p. ex., aciclovir) é uma estratégia bem estabelecida. Abordagens mais complexas, como variadas formulações lipídicas de fármacos, podem oferecer uma liberação parenteral mais segura de fármacos como a anfotericina B, um agente antifúngico altamente tóxico. Anticorpos monoclonais conjugados, cuja produção está descrita no Capítulo 41, são usados hoje em pacientes oncológicos como veículos de substâncias citotóxicas (p. ex., toxina diftérica) e diversos fármacos antineoplásicos e isótopos radiativos.[21] O anticorpo fixa-se aos antígenos de superfície associados ao tumor e posiciona o ligando ativo de tal forma que consegue proporcionar efeito tumoricida. Anticorpos monoclonais carreadores de fármacos semelhantes direcionados contra elementos celulares distintos do sistema imunológico encontraram uso na prevenção da rejeição ao transplante e no tratamento de doenças autoimunes.[39] Vincular fármacos a carreadores poliméricos, muitas vezes por ligação covalente, é uma conduta que vem se mostrando eficaz em focalizar e prolongar os efeitos dos fármacos, seja porque a liberação controlada do fármaco a partir da matriz imobilizada só permite efeitos locais, ou porque o fármaco é ativo no estado ligado. Em qualquer caso, a distribuição da ação do fármaco é determinada pelas propriedades do carreador. Existem muitas aplicações potenciais para tais sistemas; na Odontologia, a liberação controlada de antibióticos é útil para o tratamento de determinadas formas de periodontite.[20]

A última fonte importante de novos fármacos é a descoberta ao acaso. Provavelmente a mais importante descoberta em farmacoterapêutica do século XX foi o isolamento da penicilina, possibilitada pela observação casual, mas astuta, de Fleming, de que as bactérias em uma placa de cultura sofriam lise por um fungo contaminante do gênero *Penicillium*. Outras classes de agentes que tiveram origem acidental incluem fármacos antiarrítmicos (quinina) e anticoagulantes orais (dicumarol). A Tabela 3-4 mostra diversos fármacos para os quais novas aplicações terapêuticas foram descobertas fortuitamente depois de comercializados.

Avaliação de Novos Fármacos

Antes de um fármaco ser liberado para uso geral, é preciso que passe por um rigoroso programa de avaliação estabelecido pela FDA (Fig. 3-3). Esse programa, embora sujeito a algumas modificações dependendo do uso planejado para o fármaco, invariavelmente inclui uma série de investigações em animais e seres humanos para garantir a segurança e eficácia do produto. (Consulte no Capítulo 55 uma revisão dos regulamentos sobre fármacos pertinentes a FDA e ao desenvolvimento de novos fármacos.)

Testes pré-clínicos

A primeira etapa de avaliação de um composto recém-descoberto é determinar sua atividade farmacológica em animais. Inicial-

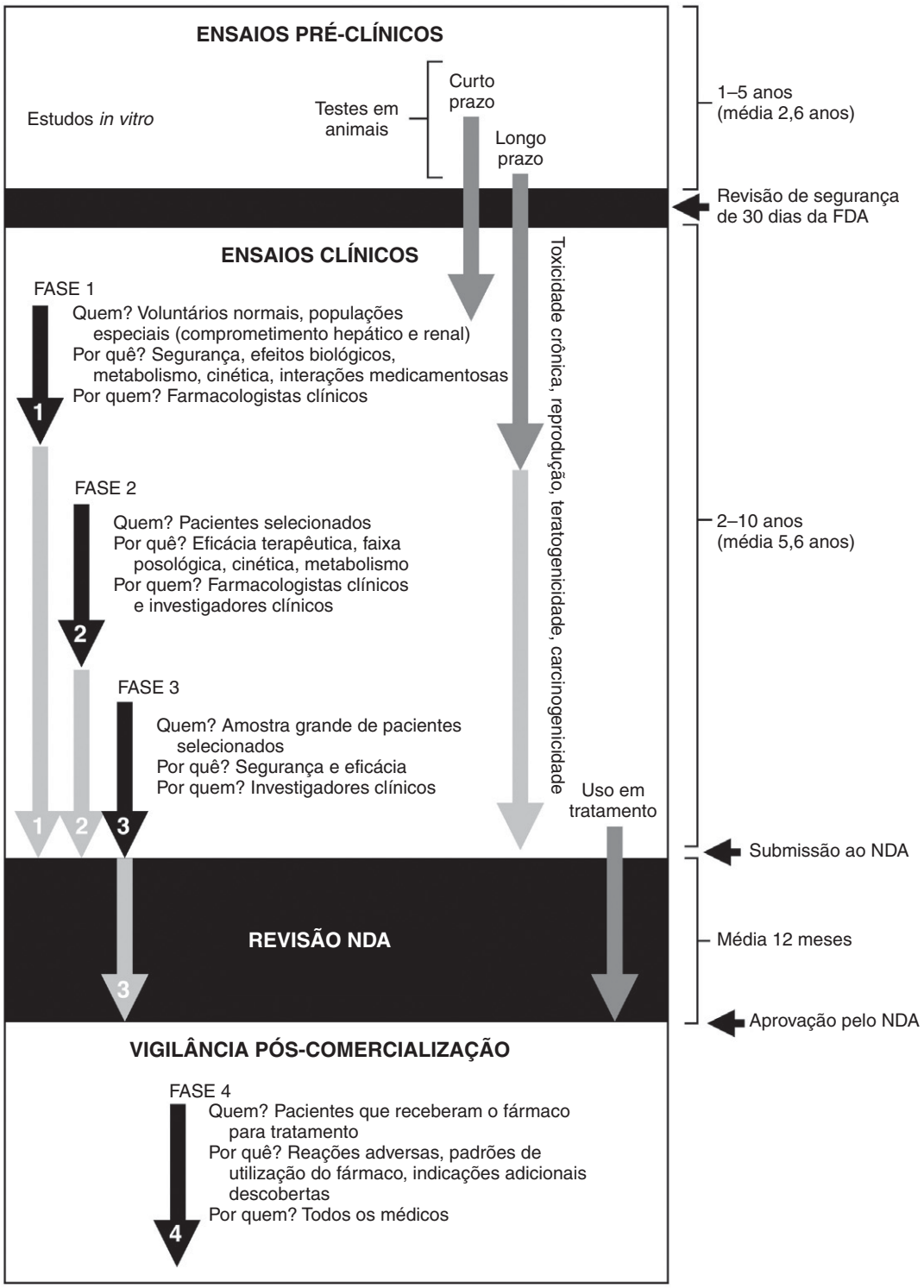


FIGURA **3-3** Panorama do desenvolvimento de fármacos. (Adaptado de Oats JA: The science of drug therapy. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editores: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, 11ª ed, Nova York, 2006, McGraw-Hill.)

mente, alguns ratos recebem várias doses diferentes do agente e são observados quanto à ocorrência de distúrbios fisiológicos ou comportamentais. Se o fármaco estiver sendo desenvolvido para uma determinada finalidade (p. ex., para reduzir a pressão arterial), seria testado para esse efeito particular também. Agentes que pareçam ter um efeito útil são submetidos a exames mais extensivos. Curvas graduadas de dose-resposta são construídas para determinar a potência e a atividade intrínseca do composto (Cap. 1). Quando um efeito terapêutico específico é identificado, estudam-se as relações dose-efeito quantais para estimar a segurança relativa do composto. A Figura 3-4 mostra que as curvas de dose-efeito quantais podem ser preparadas para avaliar tanto as respostas desejadas como as tóxicas.

Ao se trabalhar com animais em laboratório, um dos efeitos tóxicos mais convenientes a monitorar é a letalidade. A morte é universal, todos os fármacos são capazes de produzi-la, e ela representa um desfecho final definitivo que pode ser reconhecido rápida e inequivocamente. A dose que causa o óbito em 50% dos

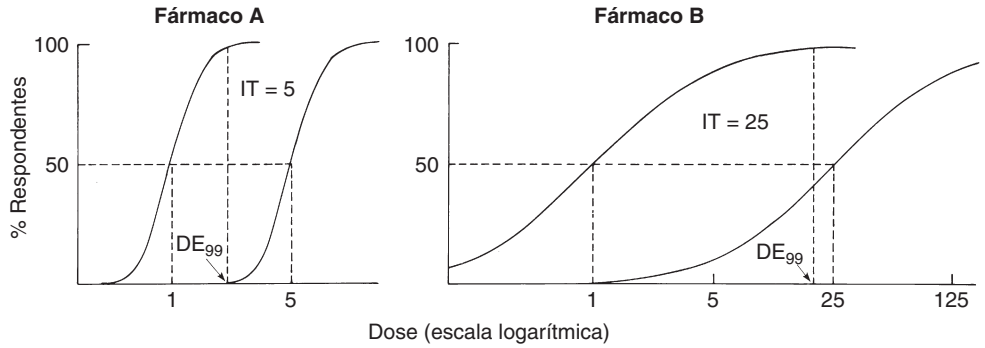


FIGURA **3-4** Relações dose-resposta quantais (escala logarítmica) de dois fármacos, *A* e *B*. Para cada fármaco, a curva à esquerda mostra as respostas terapêuticas, e a curva à direita representa reações tóxicas. *DE_{99}*, dose eficaz em 99% da população; *IT*, índice terapêutico.

animais de teste em um determinado período é designada como a dose letal média (DL_{50}). A razão entre essa dose e a dose eficaz média (DL_{50}/DE_{50}) define o índice terapêutico, uma medida grosseira, porém útil, da segurança do fármaco. Sendo iguais todos os outros aspectos, um fármaco com amplo índice terapêutico é mais seguro do que um agente com um valor menor. Quando muitos congêneres estão concomitantemente em teste, os que apresentam índices terapêuticos mais favoráveis recebem preferência para investigações mais profundas e são considerados os candidatos mais promissores a aplicação clínica. A razão DL_{50}/DE_{50} não é totalmente preditiva da segurança relativa. Além do óbito, os fármacos produzem muitos efeitos tóxicos que podem impedir o seu uso em humanos. Um agente com alto índice terapêutico com respeito a uma reação adversa pode comportar-se mal em relação a outro tipo de toxicidade.

A Tabela 3-8 compara um grupo de anestésicos locais quanto à sua tendência de provocar dois efeitos tóxicos distintos – óbito e irritação tecidual local – em função da concentração anestésica.[26] Cada ensaio foi realizado em uma espécie diferente: letalidade em camundongos, irritabilidade em coelhos e anestesia em porquinhos-da-índia. Usando procaína como padrão, a propoxicaína mostrou-se 4,6 vezes mais segura em relação a irritação tecidual, mas essencialmente equivalente em relação a letalidade. A partir desses dados, a cocaína pareceria ser o anestésico local mais seguro para administração humana; entretanto, a cocaína tem algumas desvantagens adicionais, não compartilhadas pelos outros agentes – estimulação do SNC e potencial de abuso –, que restringem fortemente sua utilidade médica.

Uma segunda limitação do índice terapêutico é que a variabilidade biológica não é levada em conta. Na Figura 3-4, o fármaco B tem um índice terapêutico mais amplo do que o fármaco A, contudo é clinicamente inferior. O objetivo da farmacoterapia é atingir um efeito desejado em praticamente todos os pacientes sem produzir toxicidade em nenhum. Como as inclinações das curvas dose-efeito quantais do fármaco A são acentuadas (indicando pouca variação na responsividade ao fármaco), a dose eficaz em 99% da população (DE_{99}) pode ser administrada com pouco risco aos recipientes. Embora o fármaco B exiba um índice terapêutico cinco vezes maior do que o fármaco A, a variabilidade biológica com ele é tão grande que uma DE_{99} seria tóxica para uma parcela significativa da população. Estimativas de segurança relativa que levam em consideração a variação biológica incluem o *fator de segurança certeiro*, que é a razão DL_{01}/DE_{99} (em que DL_{01} é a dose letal em 1% da população), e a *margem de segurança padrão*, que é o aumento porcentual acima de DE_{99} necessário para atingir a DL_{01}, calculadas da seguinte maneira:

$$\frac{LD_{01} - ED_{99}}{ED_{99}} \times 100$$

A desvantagem dessas medidas comparadas ao índice terapêutico é o número maior de animais necessário para a sua determinação.

Para avaliar a segurança do fármaco em animais de maneira abrangente, são precisos ensaios de toxicidade aguda, subaguda e crônica em várias espécies diferentes e por diferentes vias de administração. Estudos especiais são realizados para detectar atividade carcinogênica e teratogênica, e adjuvantes (p. ex., adjuvante de Freund) são usados para testar novos produtos quanto à sua propensão de causar dermatite de contato. Além das avaliações de toxicidade, investigações farmacocinéticas são realizadas para determinar a velocidade e a extensão de absorção do fármaco, seu padrão de distribuição, a meia-vida plasmática e as vias de eliminação. A correlação entre efeito farmacológico e

TABELA **3-8**

Comparação de Potência, Irritação e Letalidade de Anestésicos Locais

		IRRITAÇÃO LOCAL†		LETALIDADE‡	
FÁRMACO	**CAL DE ANESTESIA* (mmol/L)**	**CIL (mmol/L)**	**SEGURANÇA RELATIVA**	**LD_{50} (μmol/L)**	**SEGURANÇA RELATIVA**
Procaína	8,8	176	1	220	1
Tetracaína	0,69	12	0,9	27	1,6
Propoxicaína	0,81	75	4,6	22	1,1
Lidocaína	2,69	62	1,2	85	1,3
Cocaína	1,16	79	3,4	62	2,1

Dados de Luduena FP, Hoppe JO: 2-Alkoxy benzoate and thiolbenzoate derivatives as local anesthetics, *J Pharmacol Exp Ther* 117:89-96, 1956.
*Teste da pápula cutânea em porquinhos-da-índia.
†Teste do azul de tripan em coelhos.
‡Injeção intravenosa em camundongos.
DL_{50}, dose letal média; *CAL*, concentração anestésica limiar; *CIL*, concentração irritante limiar.

concentração plasmática tem algum valor preditivo da concentração terapêutica em seres humanos e pode indicar se a atividade é decorrente de um fármaco original ou de um metabólito. A fim de poupar tempo e diminuir custos (se o fármaco mostrar-se impróprio nos ensaios clínicos iniciais), algumas investigações mais demoradas e dispendiosas podem ser conduzidas em paralelo com os estudos em humanos.

Independente do número, do tamanho ou da sofisticação dos testes com animais, são necessários estudos em humanos para estabelecer o valor clínico de qualquer fármaco. Basicamente, em virtude das diferenças imprevisíveis quanto à biotransformação, os estudos farmacocinéticos em animais não podem ser a base para determinar a dose correta ou a duração de ação de um fármaco no homem. Ainda mais importante é a incapacidade dos estudos pré-clínicos de detectar muitas formas de toxicidade medicamentosa que ocorrem em humanos. A esse respeito, foi reveladora uma compilação retrospectiva das reações adversas a seis fármacos não correlatos, comparando seres humanos, ratos e cães.[25] Considerando-se apenas os sinais tóxicos observáveis em animais e humanos, 43% dos diversos tipos de toxicidade humana causados pelos fármacos não foram encontrados em nenhuma das espécies animais do ensaio. Quando entraram em consideração certas respostas subjetivas (p. ex., depressão, vertigem) e outros efeitos não detectáveis em animais (p. ex., urticária, náusea, cefaleia), tornou-se evidente que pelo menos metade das respostas desfavoráveis frequentemente causadas por fármacos não conseguem ser determinadas pré-clinicamente. A necessidade de experimentação humana no desenvolvimento dos fármacos é incontestável.

Ensaios clínicos

Se um agente parecer suficientemente promissor com base em sua avaliação pré-clínica para merecer ser avaliado em humanos, é preciso, primeiramente, que o responsável pelo fármaco (em geral uma grande empresa farmacêutica) submeta um registro a FDA na forma de um *Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drug* [Requerimento para Investigação Clínica de Fármaco Novo (requerimento IND)], detalhando, entre outros itens, (1) a identidade do fármaco e como ele é preparado; (2) todos os resultados de investigações pré-clínicas feitas até o momento; (3) o uso proposto do agente, forma de dosagem de via de administração; e (4) os procedimentos a serem seguidos na avaliação da segurança e eficácia do fármaco em seres humanos. Após a aprovação do requerimento IND pela FDA, a primeira fase da avaliação clínica pode ser iniciada.

Os ensaios de fase I representam um estudo intensivo do fármaco em alguns poucos voluntários, geralmente sadios. A dose humana segura ou tolerável é atingida pela administração cautelosa de incrementos progressivos do fármaco aos indivíduos até que a resposta desejada seja obtida ou um efeito colateral tóxico ocorra. Os dados farmacocinéticos obtidos por administrações individuais e repetidas são coletados para determinar a biodisponibilidade do composto, sua duração de ação e como ele é eliminado do organismo. Atenção especial é dada a qualquer efeito adverso que possa ocorrer. Assim como em estudos clínicos subsequentes, é necessária a obtenção do consentimento pós-informado de todos os indivíduos envolvidos nos ensaios de fase I. As normas da FDA envolvendo experimentação com seres humanos estão em conformidade com os princípios incorporados no Código de Nuremberg e na Declaração de Helsinki da *World Medical Association*.[16]

A segunda fase da avaliação clínica envolve a administração do fármaco a alguns pacientes selecionados. Os ensaios de fase II são a primeira tentativa real de estabelecer a eficácia terapêutica e, nesse ponto, muitos fármacos não prosseguem para investigações posteriores. Em grande parte, os estudos precisos realizados durante a fase II são determinados pelo fármaco. Os principais objetivos da investigação são, entretanto, constantes: estabelecer a eficácia e segurança em pacientes e chegar à dose terapêutica. Essas duas primeiras fases são conduzidas exclusivamente por profissionais treinados e experientes em farmacologia clínica.

A decisão de entrar em ensaios de fase III compromete o responsável pelo fármaco a um estudo controlado de grande escala. Na fase III, é preciso que o agente prove ser relativamente seguro e eficaz em um contexto clínico. Essa prova pode demandar os esforços combinados de mais de 100 profissionais que administrarão o fármaco a alguns milhares de pacientes. É essencial que esses ensaios sejam elaborados e organizados de maneira a proporcionar uma estimativa cientificamente sólida do valor terapêutico do fármaco. É preciso que haja um desfecho final do tratamento claramente definido para que a eficácia do fármaco possa ser corretamente determinada. Controles adequados (ou seja, placebos quando apropriados, fármacos ativos quando disponíveis) deverão correr simultaneamente para proporcionar as comparações necessárias dos fármacos, e é preciso usar um número suficiente de participantes no estudo para que tais comparações sejam significativas. A atribuição dos participantes às categorias de controle e de teste deve ser feita sem tendenciosidades. Uma atribuição isenta de tendenciosidades geralmente requer uma alocação aleatoriamente determinada de pacientes, na qual cada voluntário tenha uma chance igual de estar em um dos grupos de tratamento, ou um modelo cruzado, no qual cada indivíduo recebe os dois tratamentos em uma ordem balanceada. É preciso também evitar vícios no relato dos efeitos do fármaco, o que muitas vezes pode ser conseguido apenas ao se fazer o ensaio sob condições "cegas". Em um estudo unicego, os pacientes não são informados do fármaco que recebem; em uma investigação duplo-cega, a identidade da medicação fica oculta a todos os indivíduos diretamente engajados no estudo. Por fim, métodos estatísticos apropriados devem ser usados para verificar as conclusões obtidas a respeito do fármaco.

Aprovação do fármaco e vigilância continuada

Na conclusão da fase III, um corpo considerável de informações terá sido reunido a respeito do fármaco. Esses dados são submetidos a FDA na forma de um *New Drug Application* (NDA), um requerimento para registro de novo fármaco. Se aceito como "completo", o agente é aprovado para comercialização com ou sem receita, dependendo da necessidade de supervisão profissional para garantir a segurança do usuário. Na maioria das vezes, entretanto, o NDA é classificado como "incompleto", e a empresa responsável pelo fármaco é advertida de que, para ser aprovado, o fármaco deve submeter-se a outras avaliações. Mesmo com a aprovação do fármaco, a empresa deve continuar a submeter relatórios a FDA a intervalos regulares, descrevendo a quantidade de fármaco distribuída e detalhando quaisquer respostas incomuns à preparação, como reações alérgicas, respostas idiossincráticas ou interações medicamentosas imprevistas. Essa revisão constitui a fase IV da investigação clínica.

A vigilância contínua do fármaco depois de seu lançamento no mercado é muitas vezes o único método disponível para identificar efeitos tóxicos incomuns ou tardios. O cloranfenicol foi extensivamente usado por dois anos antes de descobrir-se que ele é capaz de induzir discrasias sanguíneas graves (em quase 0,002% dos pacientes tratados),[29] e ficou em uso durante 17 anos antes de ser reconhecido que era capaz de causar comprometimento visual.[9] Parece um ciclo inescapável o fato de um novo fármaco ser classificado de início como essencialmente não tóxico, apenas para o entusiasmo diminuir, alguns anos depois, com a constatação de que os efeitos adversos são parte integrante do perfil farmacológico do agente.

Impacto das regras da FDA no desenvolvimento de novos fármacos

As determinações da FDA que disciplinam o desenvolvimento e a comercialização de agentes terapêuticos existem em grande parte em consequência das preocupações do público quanto à possibilidade de efeitos tóxicos dos fármacos. Se regras como essas estivessem em vigor na Europa antes de 1959, o desastre da talidomida que afetou aproximadamente 10.000 crianças provavelmente teria sido evitado. No entanto, existem diversas desvantagens no sistema de avaliação atual usado nos Estados Unidos. Pode levar em média de 15 anos até que uma nova entidade química (um agente não relacionado com outros fármacos) atravesse com sucesso a pista de obstáculos dos ensaios pré-clínicos e clínicos. As despesas de desenvolvimento, incluindo aquelas associadas a compostos infrutíferos, podem ultrapassar US$ 1 bilhão.

A demora em introduzir novos fármacos em farmacoterapêutica depois de 1962 abriu uma "defasagem farmacológica" entre

os Estados Unidos e outros países.[54] Em resposta a esse problema (e mais especificamente em resposta à pressão da busca por soluções para a síndrome da imunodeficiência humana), a FDA estabeleceu novos regulamentos, permitindo que, na ausência de outra terapia satisfatória disponível, os pacientes recebessem fármacos ainda sob investigação voltados para tratar doenças graves ou potencialmente fatais fora dos ensaios clínicos. No exemplo mais extremo, diversos fármacos promissores contra o HIV foram disponibilizados a pacientes imediatamente depois da conclusão dos ensaios de fase I. Outras estratégias foram instituídas na FDA para acelerar o processo de revisão. A *FDA Modernization Act* de 1997 incorporou essas e outras mudanças para otimizar o desenvolvimento de fármacos.

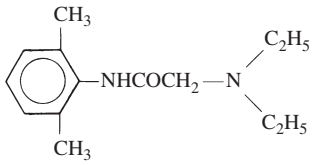
Nos últimos anos, a incerteza e as despesas para levar novos fármacos ao mercado tiveram uma marcante influência sobre a indústria farmacêutica. Somente as grandes empresas farmacêuticas têm os recursos que atendem às diretrizes e normas da FDA para novos fármacos. Na medida em que as empresas farmacêuticas são voltadas para o lucro, os enormes custos do desenvolvimento de um fármaco só são assumidos se houver previsão de um retorno razoável do investimento. Sem outros incentivos, o desenvolvimento de fármacos para doenças raras tem sido deixado de lado. Outra consequência é que fármacos sob proteção de patente tenham custo final muito alto e sejam pesadamente propagandeados.

Dois decretos concernentes ao desenvolvimento de fármacos foram aprovados em um esforço de estimular terapias para doenças "órfãs" e para reduzir os custos dos agentes farmacêuticos. O *Orphan Drug Act* de 1983 ofereceu incentivos fiscais e outros benefícios para empresas visando ao desenvolvimento de fármacos para distúrbios raros (afetando mais de 200.000 indivíduos nos Estados Unidos) e para doenças mais comuns para as quais não haja expectativas razoáveis de recuperação dos custos de desenvolvimento. É provável que futuros avanços em genética e genômica aumentem a necessidade de fármacos órfãos, que provavelmente serão "individualizados" de modo a levar em conta os traços genéticos de cada paciente. O *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act* de 1984 estendeu o período de proteção das patentes de fármacos cuja introdução seja demorada pelo processo de aprovação da FDA, e abreviou as exigências de aprovação do NDA de versões genéricas de fármacos aprovados depois de 1962 que sejam farmaceuticamente idênticos e tenham biodisponibilidade equivalente.

Nomenclatura dos Fármacos

Durante o processo de desenvolvimento e comercialização, um fármaco adquire vários nomes ou designações (Fig. 3-5). A primeira identificação é o nome químico formal. Apesar de descritivo da estrutura molecular do composto, o nome químico geralmente não é adequado na prática. Um novo fármaco sintetizado muitas vezes recebe um nome de código simples pela empresa farmacêutica para identificar o agente durante os diversos estágios de sua avaliação. Se o fabricante pretende pedir a aprovação da FDA para distribuir o agente, um nome não comercial ou genérico, ou *United States Adopted Name*, é designado ao fármaco pelo *United States Adopted Name Council* (USANC), uma organização patrocinada conjuntamente pela *United States Pharmacopeial Convention*, pela *American Medical Association* e pela *American Pharmacists Association*. O nome não comercial é conhecido como nome "genérico", mas por definição a designação genérica deveria ser reservada para indicar uma família de compostos (p. ex., penicilinas) em vez de uma única entidade (p. ex., ampicilina). Se o fármaco for posteriormente admitido na *United States Pharmacopeia (USP)*, seu nome não comercial torna-se o nome oficial. A USANC trabalha em cooperação com a Organização Mundial de Saúde para padronizar os nomes genéricos; fármacos introduzidos antes dos esforços de harmonização podem ter nomes não comerciais diferentes.

Há muita confusão com a nomenclatura dos fármacos porque um único fármaco pode ser comercializado sob diversos nomes comerciais. Um nome comercial, ou marca registrada, é dado para um fármaco pelo fabricante quando o agente é aprovado para lançamento geral. Em contraste com o nome não comercial, que é de domínio público, um nome comercial recebe proteção de direitos autorais e é de propriedade exclusiva da empresa farmacêutica. Ocasionalmente, um fabricante pode distribuir o agente sob vários diferentes nomes comerciais para promover usos distintos do fármaco. Além disso, o fabricante pode negociar a venda do fármaco com outras empresas farmacêuticas, cada uma usando seu próprio nome comercial. Uma profusão de nomes comerciais podem ser florescer quando a patente de um fármaco expira, e todas as empresas podem, por lei, produzir o agente. A atribuição de nomes comerciais a produtos farmacêuticos combinados contribui ainda mais para a verdadeira babel de nomes de fármacos.



Nome químico (IUPAC):	2-(dietilamino) N-(2,dimetilfenil acetamida)
Nome código (Astra):	LL 30
Nome genérico (USANC):	Lidocaína
Nome oficial (USP):	Lidocaína
Nome genérico (BAN)	Lignocaína
Nomes comerciais (selecionados):	Xylocaína, Dermomax, Labcaína, Xylestesin, Lidoston

FIGURA **3-5** Nomenclatura completa de um anestésico local. *BAN*, British Adopted Name; *IUPAC*, International Union of Pure and Applied Chemistry; *USANC*, United States Adopted Name Council; *USP*, United States Pharmacopeia.

Pode haver confusão quando o fabricante de um fármaco popular faz um prolongamento do nome comercial de um fármaco para comercializar outros produtos, às vezes sem relação com o anterior. Nos USA, o *Chlor-Trimeton* é uma marca registrada bem conhecida do anti-histamínico clorfeniramina.[32] Nos anos 1990 foi lançado o vasoconstritor adrenérgico pseudoefedrina com o nome de *Chlor-Trimeton Non-Drowsy*,[i] criando o potencial de terapia ineficaz em pacientes alérgicos e a possibilidade de hipertensão e *angina pectoris* em pacientes com doença cardiovascular. Atualmente, a clorfeniramina é comercializada pelo fabricante com o nome *Chlor-Trimeton Allergy*, e a associação clorfeniramina-pseudoefedrina não é vendida com o nome *Chlor-Trimeton*.

Ao longo deste livro, enfatizaremos os nomes não comerciais nas discussões sobre os diversos fármacos. Tal prática reduz a confusão e prepara o leitor para o uso de outras fontes de informações sobre fármacos que melhor convierem. Os prós e contras do uso de designações não comerciais nas prescrições estão discutidos no Capítulo 55.

FONTES DE INFORMAÇÕES SOBRE FÁRMACOS

O desenvolvimento contínuo de novos fármacos e a aquisição de novas informações a respeito dos já existentes fazem da farmacologia uma disciplina que requer estudo contínuo. Há diversos recursos disponíveis para auxiliar o clínico a manter-se atualizado com os avanços em farmacoterapêutica.

Compêndios Oficiais

A *USP*[ii] e o *National Formulary (NF)* foram designados compêndios oficiais de fármacos nos Estados Unidos pela *Pure Food and Drug Act* de 1906. Publicada pela primeira vez em 1820, a *USP* é revista a cada cinco anos, com suplementações adicionais se neces-

[i]Nota da Tradução: Ou seja, dando ideia que não causa sonolência.
[ii]Nota da Revisão Científica: É comum entre os estudantes, principalmente no Estado de São Paulo, surgir a confusão entre a sigla *USP* (*United States Pharmacopeia*), que é como consta no texto, e a sigla da USP (Universidade de São Paulo).

sário, pela *United States Pharmacopeial Convention Inc*. Membros do *Council on Scientific Affairs* da *American Dental Association* atuam como consultores durante o processo de revisão. Antes de 1975, somente fármacos de entidade única (preparações com um único ingrediente ativo) de valor terapêutico comprovado eram considerados para inclusão na *USP*. O *NF*, divulgado pela primeira vez em 1888, era uma publicação da *American Pharmaceutical Association*. Além dos fármacos de entidade única com valor terapêutico, o *NF* admitia produtos combinados quando seu uso proporcionava uma vantagem terapêutica para o paciente. Após a publicação da décima quarta edição em 1975, o *NF* foi consolidado com a *USP* sob a gerência da organização *USP*. Com tal consolidação, a *USP* foi expandido de maneira a incluir "todos os fármacos com eficiência comprovada como agentes terapêuticos", incluindo produtos combinados selecionados, enquanto o *NF* ficou restrito a descrever os ingredientes farmacêuticos usados na formulação dos produtos comercializados.[47] A *USP-NF* não é uma boa fonte de informações a respeito do uso clínico dos fármacos. Entretanto, oferece um serviço valioso ao profissional de saúde ao definir critérios para a fabricação de preparações farmacêuticas, além de garantir que, quando uma prescrição de um fármaco oficial é escrita, a medicação fornecida ao paciente atende a determinados critérios de potência, pureza e propriedades químicas e físicas.

O *American Hospital Formulary Service Drug Information (AFHS DI)* é atualmente o único compêndio reconhecido pelo governo federal dos Estados Unidos para a determinação de indicações medicamente aceitas dos fármacos, porém não aprovadas pela FDA. Publicado pela American Society of Health-System Pharmacists, uma organização sem fins lucrativos, o *AFHS DI* é independente da FDA e da indústria farmacêutica e se baseia na revisão especializada de mais de 500 médicos, farmacologistas e outros profissionais de saúde para assegurar que as informações são corretas e baseadas em evidências. O *AFHS DI* contém informações sobre mais de 100.000 produtos farmacêuticos e inclui informações detalhadas de uso não constantes em bula (*off-label*). As atualizações encontram-se disponíveis na internet.

Muitos outros países contam com seus próprios compêndios oficiais. Além disso, a *International Pharmacopoeia* é publicada pela Organização Mundial de Saúde. Embora não oficial como a *USP*, a *International Pharmacopoeia* é instrumental na promoção de padronização e unificação dos diversos compêndios nacionais.

Compêndios Extraoficiais

O *Physician's Desk Reference (PDR)* talvez seja a fonte mais amplamente distribuída de informações de prescrição disponível para profissionais de saúde nos Estados Unidos. O *PDR* é publicado anualmente (com revisões adicionais conforme necessário) pela *Thompson Healthcare* em cooperação com mais de 200 interessados em fabricação e distribuição farmacêutica.[iii] Mais de 2.400 fármacos estão listados por nome comercial em ordem alfabética de acordo com o distribuidor do fármaco. (O custo de incluir um fármaco impede que muitas empresas listem todos os seus produtos.) Apesar de o *PDR* ser bem indexado, sua organização dificulta a comparação de agentes similares. As informações sobre os produtos, obtidas em grande parte dos ensaios de fase III e em conformidade obrigatória com as regulações da FDA, contêm resumos concisos dos usos, das formas de dosagem e dos esquemas terapêuticos, além de listar contraindicações e efeitos adversos dos fármacos. Todavia, a ausência de avaliações críticas ou comparações relativas entre as diversas preparações incluídas no *PDR* limita seu uso como um guia confiável para a seleção racional de fármacos em terapêutica. O *PDR for Nonprescription Drugs, Dietary Supplements, and Herbs* e o *PDR Guide to Drug Interactions, Side Effects, and Indications* são fontes especializadas de informações oferecidas pela *Thompson Healthcare*. Esses livros também encontram-se disponíveis em formato de CD e um *site* eletrônico chamado PDR.net dá acesso gratuito na internet a esses recursos para profissionais de saúde (incluindo dentistas).

[iii]Nota da Revisão Científica: Publicações brasileiras semelhantes são o DEF (*Dicionário de Especialidades Farmacêuticas*) produzido pelo Jornal Brasileiro de Medicina (Ed. Publ. Científicas RJ/SP) e o *Vademécum* (Soriak SP).

Uma alternativa conveniente ao *PDR* é o *Facts and Comparisons*. Publicado de maneira independente pela indústria farmacêutica, o *Facts and Comparisons* contém monografias em um formato elaborado de maneira a facilitar comparações entre fármacos. O *Facts and Comparisons* está disponível em edição capa dura, em versão de folhetos avulsos, em CD e na internet. O editor do *Facts and Comparisons* também reuniu esforços com o *Unbound Medicine* and o *Skyscape* para produzir um produto chamado *A2z Drugs* para dispositivos portáteis.

O *Mosby's Drug Reference for Health Professions* é uma compilação concisa de monografias de mais de 950 fármacos "genéricos" (incluindo 4.500 produtos com nome comercial). Como as entradas de fármacos no *Mosby's Drug Reference* não são pagas pelas empresas farmacêuticas, o livro contém informações especificamente para profissionais de saúde e não necessariamente correspondem às informações dos fármacos aprovadas pela FDA.

Em 1975, a organização *USP* decidiu auxiliar e beneficiar profissionais de saúde diretamente quanto ao uso dos fármacos. A publicação da *USP Dispensing Information (USP DI)* foi o principal resultado de tal decisão. A *USP DI* consistia em três volumes. O volume I, *Drug Information for the Health Care Professional*, continha informações clínicas úteis sobre numerosos fármacos. O volume II, *Advice for the Patient, Drug Information in Lay Language*, incluía informações para o paciente a respeito do uso correto de medicações específicas, precauções a considerar e efeitos adversos que podem ocorrer. As monografias dos fármacos nesse volume podiam ser reproduzidas e distribuídas sem autorização aos pacientes que recebiam as medicações. O volume III, *Approved Drug Products and Legal Requirements*, continha informações sobre equivalência terapêutica dos fármacos e diversas questões sobre regulamentação. Durante uma década, a *USP DI* foi publicada pela *Thompson Micromedex*, mas em 2007, a publicação da *USP DI* foi suspensa em favor de seu "sucessor", o *Drug Points*, uma fonte de informações de prescrição de fármacos na internet.

Livros sobre Farmacologia e Terapêutica

Os livros-texto de farmacologia geral costumam apresentar princípios básicos de ação dos fármacos e perfis farmacológicos das diversas classes de agentes terapêuticos. As descrições das relações entre características fisiopatológicas e efeitos medicamentosos contidas em livros-texto contribuem significativamente para a compreensão da farmacoterapêutica. Apesar de os livros-texto conseguirem oferecer o melhor panorama geral da farmacologia, com a finalidade de clareza de apresentação e em virtude das limitações de espaço, a cobertura detalhada de agentes individuais em cada categoria de fármaco geralmente limita-se a uns poucos compostos protótipos. A epinefrina pode ser discutida em profundidade, enquanto outras aminas simpatomiméticas muito utilizadas por profissionais (p. ex., levonordefrina [corbadrina] como vasoconstritor em soluções de anestésicos locais) ou pacientes (p. ex., pseudoefedrina como vasoconstritor em medicamentos antigripais) podem não ser discutidas de maneira tão extensa. Os livros-texto também são limitados no sentido de não poderem incluir informações sobre a maioria dos recentes avanços em farmacoterapêutica, como a introdução de novos fármacos.

O *Handbook of Nonprescription Drugs*, publicado pela American Pharmacists Association, é uma das poucas fontes de informação a respeito de fármacos vendidos sem prescrição. O manual apresenta avaliações críticas das diversas preparações disponíveis ao público. Especialmente interessantes para os dentistas são os capítulos sobre cefaleia, mialgias, artralgias, fitoterápicos, dor e desconforto oral.

Periódicos

Numerosos periódicos e revisões são voltados para farmacologia e terapêutica. O *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* e o *Molecular Pharmacology* oferecem uma cobertura detalhada de todas as áreas da farmacologia. Esses periódicos especializados estão voltados fundamentalmente para os aspectos experimentais da farmacodinâmica. O *Clinical Pharmacology and Therapeutics* tem artigos que tratam dos efeitos farmacológicos em seres humanos. Periódicos que revisam informações farmacológicas de relevância clínica direta incluem o *Drugs* e o *Annual Review*

of Pharmacology and Toxicology. Apesar de não limitar seu escopo aos fármacos, o *New England Journal of Medicine* é notável por sua excelente cobertura de farmacoterapêutica. Os periódicos especializados de significância para a Odontologia incluem *Anesthesiology, Anesthesia and Analgesia* e *Pain*.

O *Medical Letter on Drugs and Therapeutics* oferece um serviço único aos profissionais de saúde nos Estados Unidos. Publicado quinzenalmente, o *Medical Letter* oferece revisões atuais, concisas e críticas sobre novos fármacos e preparações farmacêuticas. Há ainda opiniões de especialistas a respeito da terapêutica e dos efeitos tóxicos de fármacos já estabelecidos. A este respeito, as atualizações periódicas sobre interações medicamentosas e sobre seleção clínica de agentes antimicrobianos são especialmente úteis.

Fontes de Informação Odontológica

O *American Dental Association Guide to Dental Therapeutics* é publicado pela *American Dental Association* em conjunto com a *Thompson Healthcare*. Essa fonte apresenta informações sobre fármacos listados em tabelas, com cobertura mais extensiva de fármacos de uso predominantemente odontológico. O guia usa o banco de dados do *PDR* da *Thompson* para grande parte de suas informações. Além disso, os autores dos capítulos dão detalhes específicos pertinentes à prática odontológica clínica.

O *Mosby's Dental Drug Reference* e o *Drug Information Handbook for Dentistry* são manuais de referência úteis para a rápida identificação de fármacos e suas implicações odontológicas. Ambos são publicados anualmente; o último encontra-se disponível também na internet e para *download* para computadores e dispositivos eletrônicos portáteis.

Apesar de atualmente não haver um periódico odontológico envolvendo exclusivamente a farmacologia, vários periódicos especializados publicam artigos com referências a fármacos na prática odontológica. O *Anesthesia Progress* é o periódico oficial da *American Dental Society of Anesthesiology*, com artigos sobre fármacos úteis no controle da dor e da ansiedade, e divulga resumos de artigos correlatos de interesse publicados em outros periódicos. O *Journal of the American Dental Association* também é uma boa fonte de informações sobre farmacoterapêutica odontológica. Além de publicar contribuições originais e artigos de revisão, o *Journal of the American Dental Association* oferece avaliações do *Council on Scientific Affairs* sobre questões relativas a fármacos e Odontologia. O *Journal of Dental Research*, no qual aparece o *Critical Reviews in Oral Biology and Medicine*, publica ocasionalmente artigos e revisões relacionados com terapia medicamentosa em Odontologia. Periódicos especializados como o *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* e o *Journal of Periodontology* também publicam artigos sobre farmacoterapêutica odontológica.

Mídia Eletrônica

A informatização das fontes de informações farmacológicas está progredindo rapidamente. A maioria das fontes de informação descritas anteriormente, ou os bancos de dados dos quais elas se derivam, encontram-se disponíveis hoje em formato de CD. Esses formatos permitem o uso de descritores boleanos e *links* de hipertexto para facilitar pesquisas dentro de uma única fonte ou entre várias fontes de informação ao mesmo tempo. Os sistemas de livros digitais, incorporando uma ou mais fontes de informação em um leitor portátil, facilitam o acesso imediato a informações farmacológicas em todos os ambientes clínicos. O *ePocrates Rx* (www.epocrates.com) é um recurso gratuito sobre fármacos que inclui informações concisas desde a farmacodinâmica até o custo de medicamentos, e está disponível na internet para *download* para dispositivos Palm, Windows Mobile, iPhone e BlackBerry.

A internet está se tornando cada vez mais uma fonte vital de informação farmacológica. Vários *sites* oferecem informações a respeito de assuntos específicos relativos à terapêutica odontológica. Alguns deles são gratuitos; outros cobram uma taxa mensal ou por acesso. Muitos dos livros citados anteriormente também estão disponíveis na internet. Algumas outras fontes são: *PubMed* (www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed) é a interface da National Library of Medicine para o MEDLINE e outras fontes de informação. Esse recurso dá acesso, com o pagamento de uma taxa, a diversos periódicos científicos. É possível obter acesso gratuito a artigos de diversos periódicos por meio da central do PubMed (www.pubmedcentral.gov). O *Micromedex* (www.micromedex.com) é uma referência que oferece informações farmacológicas úteis para profissionais de saúde. O *Lexi-Comp ONLINE* (www.lexi.com) contém um útil guia de identificação de fármacos e da pronúncia dos nomes, com informações a respeito de farmacocinética, efeitos adversos e interações medicamentosas. O *eMedicine* (www.emedicine.medscape.com) é um extensivo recurso na internet que apresenta discussões sobre enfermidades e opções de tratamento.

O *RxList* (www.rxlist.com) é um recurso *on-line* portátil e valioso, concentrado nos aspectos clínicos dos fármacos. O *xPharm* (www.xpharm.com) contém muitos *links* internos e externos, oferecendo opções de pesquisa significativas. Os princípios de farmacologia e características de fármacos e receptores são tratados em profundidade. Esse recurso também conta com discussões abrangentes a respeito de distúrbios para os quais os fármacos são usados, e encontra-se disponível para assinaturas institucionais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arora S, Aldrete JA: Investigation of possible allergy to local anesthetic drugs: correlation of intradermal with intramuscular injections. *Anesth Rev* 3:13-16, 1976.
2. Aspden P, Wolcott JA, Bootman JL, et al, editors: and the Committee on Identifying and Preventing Medication Errors: *Preventing medication errors: quality chasm series*, Washington, DC, 2007, National Academies Press.
3. Beck FM: Placebos in dentistry: their profound potential effects. *J Am Dent Assoc* 95:1122-1126, 1977.
4. Black RA, Hill DA: Over-the-counter medications in pregnancy. *Am Fam Physician* 67:2517-2524, 2003.
5. Bretherton A, Day L, Lewis G: Polypharmacy and older people. *Nurs Times* 99:54-55, 2003.
6. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, et al: 2007 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th annual report. *Clin Toxicol* 46:927-1057, 2008.
7. Chen M, Bertino JS, Jr, Berg MJ, et al: Pharmacological differences between men and women. In Atkinson AJ, Jr, Abernethy DR, Daniels CE, et al, editors: *Principles of clinical pharmacology*, ed 2, Amsterdam, 2007, Elsevier.
8. Choi S, Myers JN: Molecular pathogenesis of oral squamous cell carcinoma: implications for therapy. *J Dent Res* 87:14-32, 2008.
9. Cocke JG, Jr, Brown RE, Geppert LJ: Optic neuritis with prolonged use of chloramphenicol: case report and relationship to fundus changes in cystic fibrosis. *J Pediatr* 68: 27-31, 1996.
10. Cullen JM: Mechanistic classification of liver injury. *Toxicol Pathol* 33:6-8, 2005.
11. de la Chapelle A: Genetic predisposition to colorectal cancer. *Natl Rev Cancer* 4:769-780, 2004.
12. de la Fuente-Fernández R, Schulzer M, Stoessl AJ: The placebo effect in neurological disorders. *Lancet Neurol* 1:85-91, 2002.
13. de Vos AM, Tong L, Milburn MV, et al: Three-dimensional structure of an oncogene protein: catalytic domain of human c-H-ras p21. *Science* 239:888-893, 1988.
14. Done AK, Cohen SN, Strebel L: Pediatric clinical pharmacology and the "therapeutic orphan." *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 17:561-573, 1977.
15. Dworkin RH, Katz J, Gitlin MJ: Placebo response in clinical trials of depression and its implications for research on chronic neuropathic pain. *Neurology* 65(Suppl 4):S7-S19, 2005.
16. Grilley B: Investigational drugs. In Malone PM, Mosdell KW, Kier KL, et al, editors: *Drug information: a guide for pharmacists*, ed 2, New York, 2001, McGraw-Hill.
17. Hrobjartsson A: What are the main methodological problems in the estimation of placebo effects? *J Clin Epidemiol* 55:430-435, 2002.
18. Hrobjartsson A, Gotzsche PC: Is the placebo powerless? An analysis of clinical trials comparing placebo with no treatment. *N Engl J Med* 344:1594-1602, 2001.
19. Kalivas PW, Duffy P: Effect of acute and daily cocaine treatment on extracellular dopamine in the nucleus acumbens. *Synapse* 5:48-58, 1990.
20. Killoy WJ, Polson AM: Controlled local delivery of antimicrobials in the treatment of periodontitis. *Dent Clin North Am* 42:263-283, 1998.
21. Kreitman RJ: Recombinant toxins for the treatment of cancer. *Curr Opin Mol Ther* 5:44-51, 2003.

22. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN: Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 279:1200-1205, 1998.
23. Lenz W: Epidemiology of congenital malformations. *Ann N Y Acad Sci* 123:228-236, 1965.
24. Levine JD, Gordon NC, Fields HL: The mechanism of placebo analgesia. *Lancet* 2:654-657, 1978.
25. Litchfield JT, Jr: Evaluation of the safety of new drugs by means of tests in animals. *Clin Pharmacol Ther* 3:665-672, 1962.
26. Luduena FP, Hoppe JO: 2-Alkoxy benzoate and thiolbenzoate derivatives as local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther* 117:89-96, 1956.
27. Lund L: Effects of phenytoin in patients with epilepsy in relation to its concentration in plasma. In Davies DS, Prichard BNC, editors: *Biological effects of drugs in relation to their plasma concentrations*, Baltimore, 1973, University Park Press.
28. Malone PM: Pharmacy and therapeutics committee. In Malone PM, Mosdell KW, Kier KL, et al, editors: *Drug information: a guide for pharmacists*, ed 2, New York, 2001, McGraw-Hill.
29. McCurdy PR: Chloramphenicol bone marrow toxicity. *JAMA* 176:588-593, 1961.
30. Meissner K, Distel H, Mitzdorf U: Evidence for placebo effects on physical but not on biochemical outcome parameters: a review of clinical trials. *BMC Med* 5(3), 2007. Available at: http://www.biomedcentral.com/1741-7015/5/3. Accessed January 10, 2010.
31. Michalowicz BS, DiAngelis AJ, Novak MJ, et al: Examining the safety of dental treatment in pregnant women. *J Am Dent Assoc* 139:685-695, 2008.
32. OTC names: an invitation to err? *USP Quality Review,* no. 54, Rockville, MD, 1996, United States Pharmacopeial Convention.
33. Papakostas YG, Daras MD: Placebos, placebo effect, and the response to the healing situation: the evolution of a concept. *Epilepsia* 42:1614-1625, 2001.
34. Parker CW: Drug allergy, part 3. *N Engl J Med* 292:511-514, 1975.
35. Peterson AM, McGhan WF: Pharmacoeconomic impact of non-compliance with statins. *Pharmacoeconomics* 23:13-25, 2005.
36. Pichler WJ: Immune mechanism of drug hypersensitivity. *Immunol Allergy Clin North Am* 24:373-397, 2004.
37. Pincus MR: Development of new anti-cancer peptides from conformational energy analysis of the oncogenic ras-p21 protein and its complexes with target proteins. *Front Biosci* 9:3486-3509, 2004.
38. Prchal JT, Gregg XT: Red cell enzymes. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 19-23, 2005.
39. Prete M, Perosa F, Favoino E, et al: Biological therapy with monoclonal antibodies: a novel treatment approach to autoimmune disease. *Clin Exp Med* 5:141-160, 2005.
40. Reinberg A, Reinberg MA: Circadian changes of duration of action of local anaesthetic agents. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 297:149-152, 1997.
41. Rosenthal A: Follow-up study of fatal penicillin reactions. *JAMA* 167:1118-1121, 1958.
42. Sarkadi B, Homolya L, Szakács G, et al: Human multidrug resistance ABCB and ABCG transporters: participation in a chemoimmunity defense system. *Physiol Rev* 86:1179-1236, 2006.
43. Shelley JH: Phenacetin, through the looking glass. *Clin Pharmacol Ther* 8:427-471, 1967.
44. St. Peter WL, Halstenson CE: Pharmacologic approach in patients with renal failure. In Chernow B, editor: *The pharmacologic approach to the critically ill patient*, ed 3, Baltimore, 1994, Williams & Wilkins.
45. Stanley LA: Molecular aspects of chemical carcinogenesis: the roles of oncogenes and tumour suppressor genes. *Toxicology* 96:173-194, 1996.
46. Stewart RB, Cluff LE: A review of medication errors and compliance in ambulant patients. *Clin Pharmacol Ther* 13:463-468, 1972.
47. *The United States Pharmacopeia*, rev 32, and *The National Formulary*, ed 27, Rockville, MD, 2008, The United States Pharmacopeial Convention.
48. Thethi AK, Van Dellen RG: Dilemmas and controversies in penicillin allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 24:445-461, 2004.
49. Tilburt JC, Emanuel EJ, Kaptchuk TJ, et al: Prescribing "placebo treatments": results of national survey of US internists and rheumatologists. *BMJ* 337:a1938, 2008. Available at: http://www.bmj.com/cgi/content/full/337/oct23_2/a1938?view-long&pmid18948346. Accessed January 10, 2010.
50. Tommasino M, Accardi R, Caldeira S, et al: The role of TP53 in cervical carcinogenesis. *Hum Mutat* 21:307-312, 2003.
51. Underwood T, Iturrian WB, Cadwallader DE: Some aspects of chemical teratogenesis. *Am J Hosp Pharm* 27:115-122, 1970.
52. van Montfoort JE, Hagenbuch B, Groothuis GM, et al: Drug uptake systems in liver and kidney. *Curr Drug Metab* 4:185-211, 2003.
53. Walsh CT, Schwartz-Bloom RD: Levine's pharmacology: drug action and reactions, ed 7, Boca Raton, FL, 2005, Taylor & Francis.
54. Wardell WM: Therapeutic implications of the drug lag. *Clin Pharmacol Ther* 15:73-96, 1974.
55. Wolf S: The pharmacology of placebos. *Pharmacol Rev* 11:689-704, 1959.

BIBLIOGRAFIA

Atkinson AJ Jr, Abernethy DR, Daniels CE, et al, editors: *Principles of clinical pharmacology*, ed 2, Amsterdam, 2007, Elsevier.

Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.

Hansten PD, Horn JR: Hansten and Horn's drug interactions analysis and management, St. Louis, MD, 2006, Facts & Comparisons.

Malone PM, Kier KL, Stanovich JE: Drug information: a guide for pharmacists, ed 3, New York, 2006, McGraw-Hill.

Nielsen JR: Handbook of federal drug law, ed 2, Philadelphia, 1992, Lea & Febiger.

CAPÍTULO 4

Farmacogenética e Farmacogenômica

DAVID W. HEIN E DENIS M. GRANT

As diferenças individuais na resposta aos fármacos são bem reconhecidas pelos profissionais de saúde. A compreensão das bases para essas diferenças é de importância fundamental tanto do ponto de vista clínico como econômico, por causa da alta frequência de insucessos terapêuticos e de reações adversas aos fármacos. Os pacientes podem obter benefício inadequado ou abaixo do ideal, sofrer efeitos adversos do tratamento medicamentoso, ou ambos. Este capítulo analisa os princípios farmacogenéticos e farmacogenômicos e fornece exemplos ilustrativos sobre onde esses princípios podem ser aplicados para otimizar o benefício terapêutico e minimizar os efeitos adversos.

A *farmacogenética* é o ramo da farmacologia que busca compreender as bases genéticas para as diferenças nas respostas farmacológicas entre seres humanos. A capacidade de selecionar o fármaco e a dose mais seguros e mais eficazes para um paciente com base no seu perfil farmacogenético simplificaria o processo de ajuste do regime terapêutico para obter a resposta clínica desejada. A farmacogenética é definida pela *Food and Drug Administration* (FDA) dos Estados Unidos como a investigação da influência de variações da sequência no DNA sobre a resposta farmacológica. O termo *farmacogenômica*, às vezes usado intercambiadamente com *farmacogenética*, é definido pela FDA como a investigação das variações nas características do DNA e do RNA relacionadas com a resposta farmacológica. A farmacogenômica também pode referir-se à aplicação das informações da genômica para a descoberta e o desenvolvimento de fármacos com alvos novos e mais específicos.

O regulamento da FDA para bulários estipula agora que "se houver evidências disponíveis que apoiem a segurança e a eficácia de um fármaco para uma doença apenas em subgrupos selecionados da população geral, a bula deve descrever a evidência e identificar os exames específicos necessários para a seleção e a monitoração dos pacientes que necessitam do fármaco." Até o momento, a FDA recomendou alterações na bula da 6-mercaptopurina, do irinotecano e do tamoxifeno com informações farmacogenéticas sobre o desfecho do tratamento. Mais recentemente, estimou-se que 25% de todos os pacientes em tratamento ambulatorial recebem pelo menos uma medicação prescrita que contém informações farmacogenéticas na bula do fármaco.[18] Na atualidade esse aspecto não tem utilidade prática geral, porque os exames para a maioria das variantes farmacogenéticas ainda não é uma rotina na clínica e a maioria dos clínicos gerais seria incapaz de usar essas informações, ainda que elas já estivessem amplamente disponíveis. O campo mais amplo da "medicina personalizada" também inclui alvos mais racionais para os fármacos, como restringir o uso de trastuzumabe ao tratamento de tumores com base no fenótipo tumoral (ou seja, apenas aqueles tumores que superexpressam o ligante do trastuzumabe, ou seja o receptor 2 do fator de crescimento epidérmico humano). Esse recurso terapêutico às vezes está incluído na esfera dos exames farmacogenéticos.

A farmacogenética e a farmacogenômica são áreas de grande interesse e desenvolvimento dentro da biotecnologia e das indústrias farmacêuticas.[49] Antes da comercialização, muitas empresas farmacêuticas estão começando a definir o genótipo dos pacientes nos ensaios clínicos, a fim de excluir os indivíduos nos quais se preveja a ocorrência de efeitos adversos ou de fracasso terapêutico. Esse conceito está ilustrado na Figura 4-1. Um consórcio que inclui importantes empresas farmacêuticas está montando um mapa de alta densidade dos polimorfismos de nucleotídeos únicos (*single nucleotide polymorphisms*, SNPs) do genoma humano, para facilitar a construção de perfis farmacogenéticos preditores da resposta farmacológica. Em média, ocorrem SNP cerca de uma vez a cada 1.000 bases no genoma humano, que compreende 3 bilhões de bases. Um endereço na *web* (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/SNP) patrocinado pelo National Center for Biotechnology Information mantém uma listagem atualizada desses SNPs.

Este capítulo apresenta os princípios e mecanismos básicos que fundamentam as diferenças farmacogenéticas no tratamento e na toxicidade de fármacos. Os exemplos farmacogenéticos incluídos são aqueles de interesse clínico ou histórico (ou ambos); não há a intenção de que eles sejam completos pois, com o sequenciamento do genoma humano, as listagens tabulares das tendências farmacogenéticas de interesse clínico tornam-se rapidamente obsoletas. Para informações mais abrangentes e atualizadas, recomenda-se aos leitores recorrerem a monografias,[30,59] capítulos[22,23] e revisões gerais[11,13,15,25,45,61] sobre farmacogenética e farmacogenômica e à *Pharmacogenomics Knowledge Base* (http://www.pharmgkb.org) que é regularmente atualizada e faz parte da *Pharmacogenetics Research Network* do NIH (National Institutes of Health).[21]

O genoma determina a estrutura, a configuração, a distribuição tecidual, a compartimentalização subcelular e a concentração das proteínas endógenas. Na maioria dos casos, para um fármaco produzir uma resposta terapêutica ou tóxica, ele deve interagir com uma ou mais proteínas, que estão sujeitas a variações genéticas nos seres humanos. As variações genéticas nas proteínas plasmáticas podem afetar a afinidade e a extensão da ligação do fármaco. Diferenças genéticas nas enzimas que metabolizam o fármaco podem acarretar diferenças nas concentrações do composto original, de seus metabólitos ativos e de seus derivados tóxicos. Diferenças genéticas nas proteínas da membrana celular ou nas proteínas transportadoras podem influenciar a absorção, a distribuição e a eliminação de fármacos. Por fim, os pacientes podem apresentar receptores que medeiam efeitos terapêuticos ou adversos na superfície celular ou intracelulares que sejam geneticamente mais ou menos abundantes ou sensíveis que o normal.

A influência das diferenças genéticas na resposta farmacológica e na toxicidade foi destacada na imprensa leiga nestes termos:

> *A cada ano, mais de 100.000 pessoas morrem nos Estados Unidos porque são portadoras de genes "mal soletrados", que tornam os medicamentos ineficazes ou mortais. Agora os médicos podem examinar os genes antes de prescrever... Imagine um advogado perguntando: "Doutor, o senhor sabia que esse fármaco poderia matar seu paciente? O senhor sabia que há um exame que pode fazer essa previsão? E por que o senhor não fez esse exame no seu paciente?"*[4]

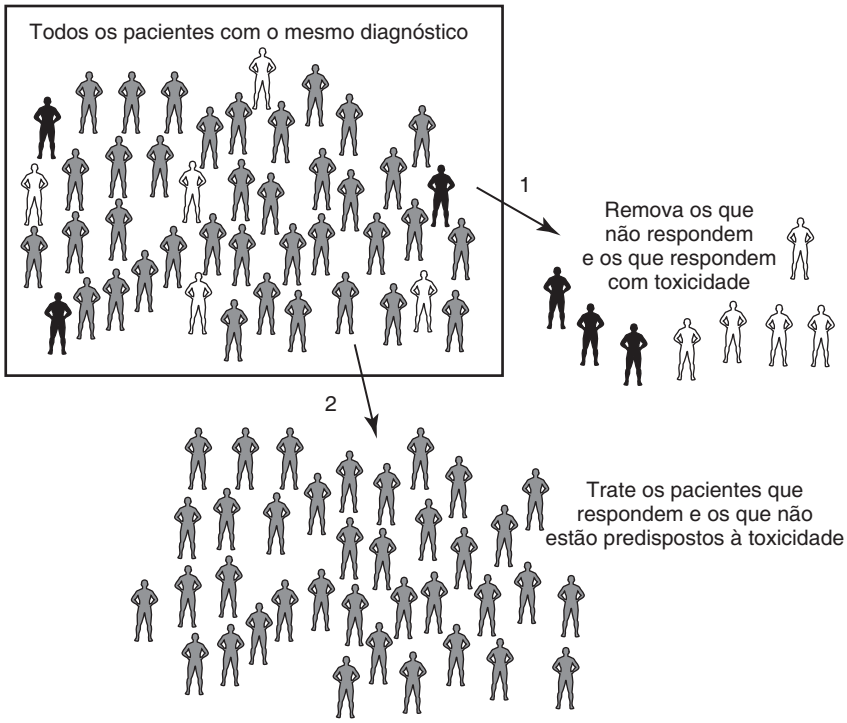


FIGURA **4-1** Diagrama ilustrando a estratégia de seleção de pacientes para o tratamento farmacológico com base na resposta ao fármaco. *Figuras sombreadas*, os que respondem sem uma predisposição genética para toxicidade; *figuras brancas*, os que respondem de forma inadequada; *figuras pretas*, pacientes predispostos a toxicidade por causa de um traço genético.

Essas asserções lidas pelo público leigo (e seus advogados) enfatizam a necessidade de os dentistas compreenderem o papel dos fatores farmacogenéticos na responsividade aos fármacos. Processos de má prática abertos por alguns pacientes já alegaram negligência no uso de informações farmacogenéticas.[50]

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA

As proteínas afetam a concentração (*farmacocinética*) e a resposta (*farmacodinâmica*) de fármacos. Historicamente, a variação genética tem sido mais identificada no campo da farmacocinética, particularmente em relação às enzimas metabolizadoras de fármacos.[6] Variações genéticas de perfil farmacocinético com frequência impõem alterações do protocolo posológico de um fármaco, porém não interferem em sua seleção. As diferenças farmacogenéticas na responsividade ao alvo do fármaco são menos compreendidas,[28] porém, potencialmente, também terão um impacto significativo nos desfechos dos pacientes no futuro. Nesses casos, certos fármacos estariam contraindicados para pacientes com genótipos particulares. Assim como os que prescrevem fármacos são atualmente responsáveis por evitar interações medicamentosas adversas, como descrito no Apêndice 1, eles serão cada vez mais responsáveis por evitar interações "gene-fármaco" indesejadas na prática clínica. Previsivelmente, diferenças genéticas influenciam a farmacocinética e a farmacodinâmica de muitos fármacos, se não da sua maioria, originando consequências importantes na resposta farmacológica, especialmente para os agentes com um índice terapêutico estreito. A Figura 4-2 ilustra as influências separadas e combinadas de polimorfismos genéticos sobre a farmacocinética e a farmacodinâmica.[14]

Há muitas interações gene-fármaco de importância para a Odontologia. A codeína, um dos analgésicos opioides mais prescritos para o alívio da dor, é um profármaco e dependente da sua transformação em morfina pela CYP2D6, uma enzima metabolizadora de fármacos que se sabe apresentar um polimorfismo genético comum em humanos.[48] Consequentemente, a codeína é um analgésico ineficaz em um subgrupo genético significativo da população (10%, dependendo do grupo étnico). Também já foram detectados polimorfismos genéticos envolvendo receptores opioides ou sistemas de segundos mensageiros que medeiam as ações dos receptores opioides. Se um paciente herda uma deficiência na CYP2D6 ou no sistema de resposta do receptor opioide μ, é improvável que as doses padrão de codeína proporcionem benefício terapêutico. Aumentar a dose de codeína para compensar a deficiência genética resultará, mais provavelmente, não em analgesia, mas em uma reação adversa mediada pela estimulação excessiva de um receptor alternativo responsivo à codeína.

FENÓTIPO E GENÓTIPO

O *genótipo* de um indivíduo é um traço genético definido pelas sequências do DNA (*i.e.*, alelos) herdados da mãe e do pai. Um indivíduo pode herdar duas cópias do mesmo alelo (genótipo homozigoto) ou um alelo diferente de cada um dos pais (genótipo heterozigoto). O *fenótipo* é uma expressão biológica ou mensurável do traço genético que depende do nível de penetrância do gene, da precisão e da seletividade do método usado para medi-lo, e da influência dos fatores ambientais na expressão do traço. Historicamente, um dos fenótipos de mais fácil determinação foi a concentração plasmática do fármaco, justificando provavelmente o porquê de a maioria dos traços farmacogenéticos inicialmente identificados serem fenótipos farmacocinéticos. Entretanto, a determinação da concentração do fármaco é invasiva, exigindo a administração de um fármaco ou de um substituto químico e a coleta de amostras de sangue durante certo período de tempo. Em graus variáveis, a concentração do fármaco também depende da idade do paciente, do estado geral de saúde, do estado nutricional e de outros fatores, como a exposição a indutores e inibidores enzimáticos. A determinação do genótipo de um paciente é muito menos invasiva porque não requer a administração de um fármaco teste ou da coleta de amostras sanguíneas por um período de tempo. Em vez disso, o genótipo é determinado a partir de uma pequena amostra de DNA obtida facilmente de um *swab* bucal, um folículo piloso ou outra fonte disponível, não sendo afetado por variáveis como idade, estado geral de saúde, estado nutricional ou outros fatores. Pelas mesmas razões, a previsão da resposta ao fármaco com base em exames genéticos pode nem sempre ser precisa ou reproduzível por causa da influência daqueles fatores não genéticos sobre a resposta farmacológica.

Muitos métodos para determinar o genótipo foram desenvolvidos nas últimas duas décadas, incluindo a análise do polimorfismo com restrição ao comprimento do fragmento, a amplificação

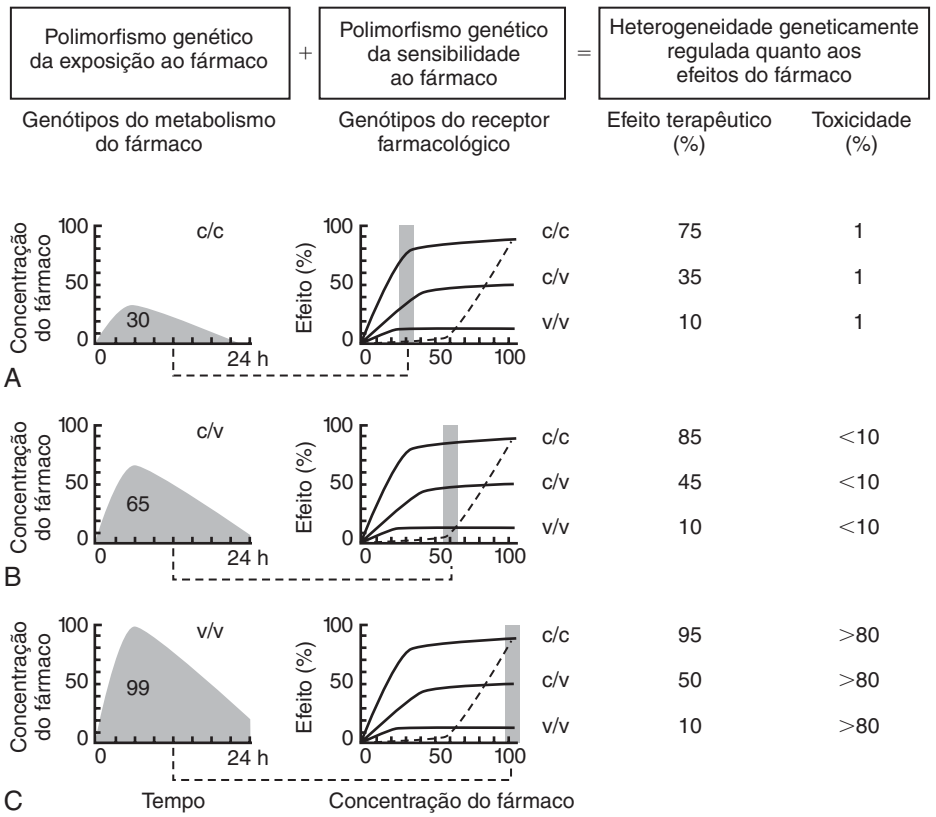


FIGURA **4-2** Consequências potenciais da administração de uma mesma dose de fármaco a indivíduos com polimorfismos genéticos tanto farmacocinéticos (enzimas metabolizadoras de fármacos) quanto farmacodinâmicos (receptores farmacológicos). As concentrações ativas de fármaco na circulação sistêmica são determinadas pelo genótipo da biotransformação do fármaco do indivíduo, resultando nas seguintes três curvas concentração *versus* tempo: em (**A**) o genótipo homozigoto comum (*c/c*) convertendo 70% da dose ao metabólito inativo, deixando 30% para exercer efeito no receptor-alvo. **B,** No paciente com o genótipo heterozigoto (*c/v*) para o metabolismo do fármaco, 35% é inativado, enquanto (**C**) o paciente com metabolismo do fármaco mutante homozigoto (*v/v*) inativa apenas 1% do fármaco, gerando três curvas de concentração. Além disso, a resposta ao fármaco é influenciada pelos genótipos dos receptores farmacológicos. Pacientes com um genótipo de receptor c/c mostram maior efeito terapêutico (*linhas sólidas*) com qualquer concentração do fármaco, em comparação com aqueles com um genótipo de receptor c/v, enquanto aqueles com genótipo v/v são relativamente refratários aos efeitos do fármaco em qualquer concentração plasmática. A combinação dos polimorfismos genéticos na biotransformação e em receptores dá origem a nove padrões teóricos diferentes do efeito do fármaco. A relação terapêutica (eficácia *versus* toxicidade) varia desde muito favorável em um paciente com genótipos c/c para biotransformação + receptor, até muito desfavorável no paciente com genótipos v/v. (Nessa figura assume-se que a curva dose-resposta tóxica, mostrada em *linhas tracejadas*, não seja influenciada por esses polimorfismos.) (Redesenhado de Evans WE, Relling MV: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics, *Science* 286:487-491, 1999.)

alelo-específica e o sequenciamento do DNA. A maioria dos métodos tem por base as técnicas de amplificação do DNA fundamentadas na reação em cadeia da polimerase que origina milhões de cópias do gene alvo específico. Novos métodos de alto desempenho prometem tornar a determinação simultânea de genótipos múltiplos prontamente disponível para os profissionais de saúde.[52] A compreensão das importantes e complexas relações entre os genótipos e fenótipos promoveu muito o crescimento das pesquisas em genômica e proteômica funcionais.

FENÓTIPOS MONOGÊNICOS *VERSUS* POLIGÊNICOS

Uma discussão sobre polimorfismos genéticos envolvendo enzimas e receptores estaria incompleta sem uma discussão sobre as diferenças inerentes entre fenótipos monogênicos e poligênicos. Os fenótipos *monogênicos* derivam de variações genéticas em um único gene. A variação monogênica frequentemente separa as populações em distribuições fenotípicas descontínuas (bimodais ou trimodais). Se o fenótipo com ocorrência menos comum derivado de uma variação monogênica tiver uma frequência maior que 1% em uma população, ele é denominado um *polimorfismo*. Diferentes fármacos ou esquemas posológicos podem ser apropriados para fenótipos específicos. Em contraste, os traços *poligênicos* são fenótipos que derivam de certo tipo de combinação de variações em múltiplos genes. Nesse caso, na população não se observam fenótipos claramente distintos ou descontínuos, mas sim uma distribuição unimodal, contínua, normal (gaussiana) do fenótipo. Constata-se uma distribuição unimodal da resposta farmacológica para a maioria dos fármacos metabolizados por múltiplas enzimas, transportados por múltiplas proteínas ou agindo por meio de múltiplos receptores ou sistemas de segundos mensageiros. Essa distribuição unimodal não significa ausência de variação genética em uma ou todas essas proteínas, e sim que múltiplos genes contribuem para o fenótipo geral da resposta ao fármaco. Como cada um dos genes está potencialmente sujeito a variação genética, é consideravelmente mais complicado utilizar tal informação genética para a previsão das respostas terapêuticas e tóxicas. Até recentemente, os fenótipos poligênicos eram excessivamente complexos para serem levados em conta na otimização do tratamento farmacológico.

DIFERENÇAS ÉTNICAS EM FARMACOGENÉTICA

Há ampla variação conforme a origem étnica quanto à frequência de alelos, genótipos e fenótipos específicos para as enzimas metabolizadoras de fármacos.[29] Variações similares são esperadas para

os receptores farmacológicos. Os ensaios clínicos são mais bem conduzidos com populações etnicamente distintas de modo a detectar as diferenças entre os grupos étnicos, ou com subgrupos etnicamente definidos de modo a caracterizar de modo preciso os efeitos em tais grupos. Alguns métodos de genotipagem foram originalmente formulados para identificar apenas alelos prevalentes em indivíduos brancos. Entretanto, em vista da documentada heterogeneidade étnica das populações, os testes de genotipagem devem identificar todos os alelos relevantes de um gene em particular, independentemente da frequência étnica.

FARMACOGENÉTICA DA BIOTRANSFORMAÇÃO DE FÁRMACOS

Como indicado anteriormente, a maioria dos traços farmacogenéticos identificados até o momento ocorre em genes que codificam enzimas metabolizadoras de fármacos, prevendo-se mesmo a identificação de polimorfismos genéticos envolvendo todas essas enzimas. Já se sabe que muitos desses polimorfismos genéticos têm importância terapêutica,[63] e exemplos de interesse histórico e clínico são destacados a seguir.

Polimorfismos de Acetilação

A N-acetilação é uma importante reação de conjugação de fase II para muitos fármacos que possuem em sua composição uma amina aromática (p. ex., procainamida, dapsona e muitas sulfonamidas) ou hidrazina (p. ex., isoniazida, hidralazina). O polimorfismo de acetilação foi originalmente descoberto estudando-se o desenvolvimento de neuropatia periférica em pacientes tratados com isoniazida. A N-acetilação de fármacos contendo amina aromática ou hidrazina pode ser catalisada por uma ou por duas distintas isoenzimas N-acetiltransferase, a NAT1 e a NAT2.[24] Identificaram-se polimorfismos genéticos em ambas, porém os polimorfismos genéticos em NAT2 são mais comuns e importantes para o metabolismo de muitos fármacos de uso comum.[59,60] Pela determinação da produção de metabólitos N-acetilados após administração de fármacos como isoniazida, dapsona ou cafeína, as populações humanas podem ser separadas nos fenótipos "acetiladores rápidos" e "acetiladores lentos" . Onze polimorfismos de nucleotídeo único (SNPs) identificados no gene NAT2 afetam a expressão da proteína, ou sua estabilidade, ou ambas.[17] Genótipos acetiladores originados em mais de 25 alelos NAT2 diferentes foram identificados em seres humanos. Uma listagem desses alelos é regularmente atualizada em http://N-acetyltransferasenomenclature.louisiville.edu.

Assim como no caso da maioria dos polimorfismos das enzimas metabolizadoras de fármacos, as frequências desses SNPs, dos genótipos e dos fenótipos acetiladores apresentam amplas variações conforme a origem étnica. A frequência dos fenótipos acetiladores lentos é de cerca de 10% nas populações asiáticas, cerca de 50% em muitas populações brancas e africanas, e acima de 85% nos egípcios. Os fenótipos acetiladores lentos mostram maiores concentrações plasmáticas do fármaco original e maiores incidências de complicações como a neuropatia periférica pela isoniazida e o lúpus eritematoso sistêmico pela procainamida ou hidralazina. Por outro lado, os fenótipos acetiladores rápidos mostram uma maior mielossupressão após tratamento com amonafida.[27] Os polimorfismos genéticos em NAT2 estão associados a predisposição alterada para o câncer mediante exposição ambiental e ocupacional a carcinógenos aromáticos e aminas heterocíclicas.[24]

Polimorfismos de Oxidação

O sistema do citocromo P450 (CYP), como descrito no Capítulo 2, é uma família de enzimas microssômicas com especificidades de substratos seletivas, porém com frequentes superposições. A oxidação mediada pelo CYP é a via predominante para a fase I do metabolismo (ativação e desativação), sendo responsável pelo metabolismo de uma diversidade muito grande de fármacos terapêuticos e de carcinógenos ambientais. Em seres humanos foram identificados polimorfismos genéticos em muitas das enzimas CYP.[7] Uma listagem continuamente atualizada destes polimorfismos e alelos está disponível em http://www.imm.ki.se/cypalleles. Alelos variantes possuem deleções de genes, conversões de genes com pseudogenes correlatos, ou SNPs originando desvios de quadro ("*frameshift*"), erros de sentido ("*missense*"), sem sentido ("*nonsense*") ou pontos alternativos de clivagem ("*splice*"). As consequências fenotípicas dos alelos e genótipos variantes incluem atividade enzimática CYP ausente, diminuída, alterada qualitativamente e aumentada. Os três polimorfismos de oxidação de fármacos que têm sido alvo de maior atenção clínica envolvem CYP2D6, CYP2C9 e CYP2C19. Os diferentes CYP são produtos de genes separados. A deficiência genética em um CYP não implica em deficiências genéticas nos outros.

O polimorfismo de oxidação em CYP2D6 foi originalmente descoberto pelas respostas tóxicas observadas em alguns pacientes após administração de debrisoquina e esparteína.[59] Indivíduos com esse defeito genético apresentam capacidade alterada para oxidar não apenas a debrisoquina e a esparteína, porém de até 25% de todos os fármacos.[26] Os fenótipos CYP2D6 pouco metabolizadores resultam de clivagem defeituosa, dando origem a uma enzima inativa, deleção de gene resultando em ausência da proteína, e SNPs com erro de sentido, produzindo enzimas com estabilidade reduzida ou reduzida afinidade pelo substrato. Identificou-se também um fenótipo ultrarrápido, resultante de duplicação do gene. Fenótipos pouco metabolizadores apresentam maiores concentrações do fármaco original após administração e, consequentemente, experimentam maiores efeitos adversos. Quando a CYP2D6 é necessária para a ativação de um profármaco para gerar um metabólito mais eficaz (p. ex., codeína para morfina), os metabolizadores fracos em geral não obtêm sucesso terapêutico.[54] Efeitos opostos podem ocorrer no fenótipo metabolizador ultrarrápido. Em um desses pacientes tratado com codeína, observou-se intensa dor abdominal decorrente do uso de morfina.[5]

De modo semelhante, o tamoxifeno é biotransformado originando o potente antiestrógeno endoxifeno pelo CYP2D6.[55] Tanto variação genética como inibidores do CYP2D6 reduzem significativamente as concentrações plasmáticas de endoxifeno em pacientes com câncer de mama tratadas com tamoxifeno. Pacientes com metabolismo diminuído apresentam tempo significativamente menor para a recorrência do câncer e piores taxas de sobrevida livre de recidivas em relação a pacientes com metabolismo extenso.[51] O fenótipo metabolizador deficiente é um preditor independente do desfecho de câncer de mama em mulheres pós-menopausadas sob tratamento com tamoxifeno para câncer de mama precoce. Dado que o comprometimento do metabolismo do tamoxifeno determinado geneticamente resulta em piores desfechos de tratamento, a genotipagem dos alelos CYP2D6 pode identificar aquelas pacientes que seriam apenas discretamente beneficiadas pelo tratamento coadjuvante com tamoxifeno.

O CYP2C9 catalisa a oxidação da varfarina (um antagonista da vitamina K) e de muitos outros fármacos, incluindo fenitoína, tolbutamida e losartana.[46] Mais de 2 milhões de pacientes nos Estados Unidos tratam-se com varfarina para evitar trombose, infarto e acidente vascular encefálico. O uso de varfarina é difícil pois a dose ótima varia bastante e depende de muitos fatores, incluindo polimorfismos genéticos em CYP2C9, CYP4F2 (que oxida a vitamina K) e na vitamina K epóxido-redutase (VKORC1, que é o alvo da inibição pela varfarina); idade do paciente; dieta e tratamento medicamentoso concomitante. Variantes alélicas do CYP2C9 codificam enzimas com afinidades reduzidas ou alteradas. Indivíduos homozigotos para certas variantes dos alelos CYP2C9 podem ser portadores de 90% de redução na depuração da S-varfarina, resultando em complicações com sangramentos durante o tratamento com varfarina. A FDA recomenda alterações na bula para alertar pacientes e cuidadores sobre os efeitos do polimorfismo genético CYP2C9 no que tange à dose inicial e à resposta ao tratamento com varfarina, embora o uso clínico rotineiro de exames genéticos de CYP2C9 ou VKORC1 ainda não tenha sido recomendado.[16]

A CYP2C19 catalisa a oxidação de fármacos incluindo mefenitoína e omeprazol.[10] Indivíduos com deficiências genéticas podem experimentar aumento na sedação e ataxia com o anticonvulsivante mefenitoína e aumento da eficácia terapêutica com omeprazol, usado no tratamento da úlcera péptica.[19]

Polimorfismos da Colinesterase Plasmática

A colinesterase plasmática catalisa a hidrólise de ésteres da colina. O suxametônio é um importante agente bloqueador neuromuscular frequentemente usado para promover relaxamento muscular para entubação endotraqueal e em procedimentos operatórios breves. Como descrito no Capítulo 2, indivíduos com deficiência genética na colinesterase plasmática apresentam apneia prolongada quando tratados com suxametônio, o que é potencialmente fatal, a menos que se providencie correta assistência respiratória. A forma atípica primária da colinesterase plasmática possui um SNP que troca um aminoácido (ácido aspártico para glicina) no sítio aniônico da esterase, reduzindo sua afinidade pelo suxametônio.[32]

Polimorfismo da Tiopurina S-Metiltransferase

A tiopurina S-metiltransferase (*thiopurine S-methyltransferase*, TPMT) catalisa a S-metilação inativadora dos fármacos anticancerígenos e anti-inflamatórios 6-mercaptopurina, 6-tioguanina e azatioprina. O gene que codifica essa enzima mostra variação genética populacional de maneira que a frequência do fenótipo homozigoto deficiente é de quase 0,3% e a dos heterozigotos compreende cerca de 10% de brancos e afro-americanos. Identificaram-se mais de 10 alelos variantes que codificam enzimas com menor estabilidade, ou atividade catalítica reduzida, ou ambas.[11,12] O tratamento da leucemia linfoblástica aguda costuma requer tratamento de longo prazo com 6-mercaptopurina. Indivíduos com o fenótipo deficiente homozigoto via de regra desenvolvem grave toxicidade hematopoética quando tratados com doses padrão de 6-mercaptopurina, necessitando de substanciais reduções da posologia. Os indivíduos com genótipos heterozigotos apresentam graus mais leves de toxicidade.[31] Os estudos dos desfechos de longo prazo sugerem que a sobrevida livre de recidiva seria mais prolongada em pacientes cujos esquemas posológicos da quimioterapia fossem ajustados de acordo com exames prévios da atividade TPMT.[36] Atualmente, a bula da 6-mercaptopurina fornece informações detalhadas e recomendações com relação às deficiências farmacogenéticas da TPMT.

Polimorfismo da Diidropirimidina Desidrogenase

A 5-fluoruracila é extensivamente usada em quimioterapia de tumores sólidos, e o passo limitante de sua inativação é catalisado pela diidropirimidina desidrogenase. Pacientes com deficiência genética dessa enzima apresentam uma depuração plasmática 90% menor da 5-fluoruracila, e podem apresentar toxicidade grave com doses pequenas.[40] A toxicidade depende da via de administração, mas afeta tecidos em rápida divisão, como a medula óssea e o revestimento mucoso do trato gastrintestinal; observou-se também neurotoxicidade potencialmente fatal.

Polimorfismo da Uridina Difosfato Glicuronosil Transferase

A uridina difosfato glicuronosil transferase (UGT) catalisa a glicuronidação da bilirrubina e de vários fármacos e xenobióticos. A família de enzimas UGT1A está representada no genoma por uma série de quatro exons invariantes. O produto transcrito é então clivado, dando origem ao produto de qualquer um dos nove exons representando diferentes domínios de ligação com o substrato. Os membros da família são designados como UGT1A1, UGT1A2 e assim por diante. A UGT1A1 é a enzima primariamente responsável pela glicuronidação da bilirrubina. Os níveis enzimáticos de UGT são regulados essencialmente por controle transcricional e as variações genéticas na estrutura do promotor influenciam a taxa de transcrição.[58] Em diferentes populações, uma série de repetições TA (timina, adenina) no promotor proximal varia em número de cinco até oito. Quanto menor o número de repetições, mais eficiente a atividade transcricional do gene. O alelo UGT1A1*28 tem sete repetições TA e está associado à síndrome de Gilbert.[57] A frequência do genótipo homozigoto UGT1A1*28 varia conforme a origem étnica, mas é cerca de 10% em brancos e populações africanas, e de 5% em populações asiáticas.

O irinotecano é um inibidor da topoisomerase I eficaz contra vários cânceres, particularmente câncer de cólon. Trata-se de um profármaco que é convertido a um metabólito ativo, SN-38. Esse metabólito ativo é inativado por glicuronidação catalisada pela UGT1A1. Indivíduos com polimorfismo genético na UGT1A1 apresentaram aumento da toxicidade (mielossupressão e diarreia) com o uso de irinotecano, isoladamente e em combinação com outros fármacos antineoplásicos. A bula do irinotecano exigida pela FDA afirma que "indivíduos homozigotos para o alelo UGT1A1*28 correm maior risco de neutropenia no início do tratamento com CAMPTOSAR (irinotecano)."[i] A FDA também aprovou um exame farmacogenético para identificar tais indivíduos, embora a utilidade clínica do exame esteja em discussão.[8]

Polimorfismos dos Transportadores de Fármacos

Sabe-se hoje que numerosas famílias de proteínas transportadoras específicas para pequenas moléculas medeiam o movimento de substâncias endógenas e exógenas através das membranas celulares, influenciando sua distribuição e concentração teciduais (como descrito no Capítulo 2). Identificaram-se variantes genéticas de muitas dessas proteínas, com consequências para a farmacocinética e a resposta farmacológica.[39] Variantes genéticas da glicoproteína P transportadora de resistência a múltiplos fármacos produzida pelo gene *MDR1* têm sido implicadas em alterações do transporte, da eficácia e da toxicidade da digoxina, do tacrolimo e do irinotecano,[37] enquanto variantes nas famílias dos transportadores de ânions orgânicos OATP e OAT podem alterar a captação celular de uma ampla variedade de substâncias carregadas.[38]

POLIMORFISMOS FARMACOGENÉTICOS EM ALVOS FARMACOLÓGICOS

Como a resposta terapêutica em geral é mais difícil de quantificar do que a concentração plasmática de fármacos, os polimorfismos genéticos em alvos farmacológicos foram menos extensivamente caracterizados. Entretanto, não se põe em dúvida que existam polimorfismos genéticos na maioria das proteínas, se não em todas, incluindo os receptores farmacológicos. Alguns polimorfismos genéticos relatados em anos recentes são apresentados aqui como exemplos. Espera-se que muitos mais polimorfismos genéticos clinicamente relevantes sejam descobertos em futuro próximo.

Hipertermia Maligna

A hipertermia maligna (HM) é talvez o primeiro traço farmacogenético identificado resultante de polimorfismo genético em um alvo (receptor) farmacológico.[56] Como descrito no Capítulo 18, a HM é desencadeada em indivíduos suscetíveis pela administração de anestésicos inalatórios como o halotano e do relaxante muscular despolarizante suxametônio.[35] A síndrome manifesta-se com taquicardia, hipercapnia, hipóxia, rigidez muscular, arritmias e, finalmente, febre alta. A base molecular do fenótipo, pelo menos em alguns indivíduos, é uma variante do receptor 1 da rianodina, um canal de liberação de Ca^{2+} intracelular que transpõe o espaço entre o retículo sarcoplasmático e o sistema tubular T no músculo esquelético. A administração de um anestésico volátil a indivíduos predispostos perturba a regulação do Ca^{2+} e aumenta a liberação de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático, o que, por sua vez, estimula a contração muscular, a hidrólise de ATP, a produção de dióxido de carbono e o acúmulo de lactato. Essas respostas resultam em geração sintomática de calor, o que dá à HM seu nome. Se não for instituído tratamento apropriado imediatamente, o paciente pode morrer em alguns minutos por fibrilação ventricular, em algumas horas por edema pulmonar ou coagulopatia, ou após alguns dias por lesão neurológica ou insuficiência renal. A crise de HM é tratada com administração do relaxante muscular dantroleno.

Polimorfismos do Receptor β-Adrenérgico

Os receptores β-adrenérgicos medeiam respostas simpáticas cruciais nos sistemas cardiovascular, pulmonar, metabólico e nervoso central. Os agonistas β_2-adrenérgicos como o albuterol são potentes broncodilatadores amplamente utilizados no tratamento da

[i]Nota da Revisão Científica: No Brasil esse fármaco é também comercializado com esse nome, além de vários outros (Evoterin, Irenax, Irinolibbs, Irnocam, Ironotel e Tecnotecan), e duas preparações genéricas..

asma. Outros agonistas β-adrenérgicos são administrados para aumentar o débito cardíaco no tratamento de emergência do choque cardiogênico e da insuficiência cardíaca congestiva descompensada. Empregam-se antagonistas de receptores β-adrenérgicos no tratamento de vários distúrbios, incluindo hipertensão e insuficiência cardíaca crônica.

Em populações humanas identificaram-se polimorfismos genéticos nos receptores β_1 e β_2.[33] Variações genotípicas do receptor β-adrenérgico afetam a resposta terapêutica a agonistas β_2 seletivos, como o albuterol.[34] Os polimorfismos em receptores β influenciam potencialmente o tratamento de doenças cardiovasculares de duas maneiras. O efeito primário é alteração da eficácia do agonista ou do antagonista por causa de um receptor β_1 ou β_2 variante. Entretanto, a influência sobre a eficácia do fármaco pode também ser secundária a um efeito do polimorfismo na função cardiovascular. Uma variante do receptor β_2 está associada a menor resistência vascular sistêmica e maior resposta vasodilatadora. Os indivíduos com essa variante do receptor β_2 podem ser mais sensíveis a um vasodilatador (p. ex., captopril) agindo através de outro mecanismo, secundário ao tônus vascular sistêmico alterado.

Polimorfismos em Receptores Dopaminérgicos e Outros Receptores

Os polimorfismos genéticos em receptores de dopamina têm sido associados à predisposição a abuso de drogas e aos efeitos reforçadores do álcool, da cocaína e da nicotina. Variantes genéticos dos receptores de dopamina também estão associados a aumento na incidência de discinesias tardias após tratamento de longo prazo da esquizofrenia com antagonistas de receptores dopaminérgicos.[23] Em si, a esquizofrenia é um complexo conjunto de doenças que em muitos pacientes não é adequadamente controlado. Verificou-se que fármacos antipsicóticos típicos e atípicos são eficazes em alguns, porém não em todos os pacientes com esquizofrenia. Estabeleceram-se associações entre polimorfismos genéticos em receptores alvos da medicação antipsicótica (subtipos de receptores dopaminérgicos, adrenérgicos, serotoninérgicos ou histaminérgicos) com diferentes respostas clínicas.[2] A base do direcionamento de subgrupos genéticos de pacientes esquizofrênicos para tratamento efetivo com antipsicóticos específicos pode eventualmente formar-se a partir de combinações entre os polimorfismos em alvos farmacológicos e as variantes do metabolismo dos fármacos.[3,9]

Outros Alvos Farmacológicos

Muitos outros polimorfismos genéticos em alvos farmacológicos foram relatados, e muitos mais são esperados. Um polimorfismo genético envolvendo a apolipoproteína E (uma proteína transportadora de colesterol) está associado à perda da eficácia de inibidores da acetilcolinesterase como a tacrina no tratamento da doença de Alzheimer.[43] Observou-se que polimorfismos genéticos em proteínas de transferência dos ésteres de colesterol alteram os benefícios dos inibidores da HMG-CoA (hidroximetil-glutaril coenzima A) redutase como a pravastatina no tratamento da aterosclerose das coronárias.[44]

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

O sequenciamento do genoma humano — acoplado com os avanços em tecnologia da matriz de DNA, em genotipagem com técnicas de alto desempenho e em bioinformática — permitirá em breve a rápida elucidação de fatores genéticos complexos, de modo a permitir a melhor otimização do tratamento farmacológico. Espera-se que a farmacogenômica contribua cada vez mais para o desenvolvimento de fármacos "programados" para subgrupos específicos, geneticamente identificáveis de pacientes.[49] Alguns fármacos anteriormente abandonados para uso clínico por mostrarem-se tóxicos em alguns pacientes, provavelmente retornarão ao uso clínico, mesmo que restritos para subgrupos genéticos específicos. Profissionais de saúde, incluindo dentistas, serão responsáveis pela prescrição apropriada de fármacos para subgrupos genéticos. Sistemas automatizados de genotipagem e dados genéticos facilmente accessíveis fornecerão as informações cruciais necessárias ao tratamento farmacológico ideal para cada paciente.

A determinação e a acessibilidade de informações farmacogenéticas humanas trazem em si preocupações éticas e legais potenciais.[42,53] Uma solução proposta é usar "*chips* farmacogenéticos abreviados" que acessem informações genéticas anônimas específicas para cada fármaco, em vez de um "perfil genético abrangente" determinado para cada paciente.[62] Alternativamente, as informações farmacogenéticas específicas do paciente podem ser parte do "prontuário eletrônico" do paciente acessível em *sites* seguros da *web*.[1] Embora existam desafios significativos para o desenvolvimento de meios pelos quais as informações farmacogenéticas sejam acessadas e amplamente utilizadas,[20,41,47] a "medicina personalizada" definida geneticamente provavelmente se tornará cada vez mais o padrão de cuidados com o paciente.[64] O modelo de farmacoterapia do tipo "tamanho único" que não leve em consideração as informações farmacogenéticas será progressivamente considerado como um padrão inferior de cuidados clínicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abrahams E, Ginsburg GS, Silver M: The Personalized Medicine Coalition: goals and strategies. *Am J Pharmacogenomics* 5:345-355, 2005.
2. Arranz MJ, de Leon J: Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry* 12:707-747, 2007.
3. Arranz MJ, Munro J, Birkett J, et al: Pharmacogenetic prediction of clozapine response. *Lancet* 355:1615-1616, 2000.
4. Begley S: Screening for genes: matching medications to your genetic heritage. *Newsweek* Feb. 8, 1999. Available at: http://www.newsweek.com/id/87207. Accessed January 10, 2010.
5. Dalen P, Frengell C, Dahl ML, et al: Quick onset of severe abdominal pain after codeine in an ultrarapid metabolizer of debrisoquine. *Ther Drug Monit* 19:543-544, 1997.
6. Daly AK: Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol* 17:27-41, 2003.
7. Daly AK: Pharmacogenetics of the cytochromes P450. *Curr Top Med Chem* 4:1733-1744, 2004.
8. Deeken JF, Slack R, Marshall JL: Irinotecan and uridine diphosphate glucuronosyltransferase 1A1 pharmacogenetics: to test or not to test, that is the question. *Cancer* 113:1502-1510, 2008.
9. de Leon J, Arranz MJ, Ruano G: Pharmacogenetic testing in psychiatry: a review of features and clinical realities. *Clin Lab Med* 28:599-617, 2008.
10. Desta Z, Zhao X, Shin JG, et al: Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet* 41:913-958, 2002.
11. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE: Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med* 57:119-137, 2006.
12. Evans WE: Pharmacogenetics of thiopurine S-methyltransferase and thiopurine therapy. *Ther Drug Monit* 26:186-191, 2004.
13. Evans WE, McLeod HL: Pharmacogenomics—drug disposition, drug targets, and side effects. *N Engl J Med* 348:538-549, 2003.
14. Evans WE, Relling MV: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. *Science* 286:487-491, 1999.
15. Evans WE, Relling MV: Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature* 429:464-468, 2004.
16. Flockhart DA, O'Kane D, Williams MS, et al: Pharmacogenetic testing of CYP2C9 and VKORC1 alleles for warfarin. *Genet Med* 10:139-150, 2008.
17. Fretland AJ, Leff MA, Doll MA, et al: Functional characterization of human N-acetyltransferase 2 (NAT2) single nucleotide polymorphisms. *Pharmacogenetics* 11:207-215, 2001.
18. Frueh FW, Amur S, Mummaneni P, et al: Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy* 28:992-998, 2008.
19. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, et al: Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Ann Intern Med* 129:1027-1030, 1998.
20. Gardiner SJ, Begg EJ: Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev* 58:521-590, 2006.
21. Giacomini KM, Brett CM, Altman RB, et al: The pharmacogenetics research network: from SNP discovery to clinical drug response. *Clin Pharmacol Ther* 81:328-345, 2007.
22. Grant DM: Pharmacogenetic and biologic markers of unintended drug effects. In Hartzema AG, Tilson HH, Chan KA, editors: *Pharmacoepi-*

demiology and therapeutic risk management, Cincinnati, 2008, Harvey Whitney Books.
23. Grant DM, Kalow W: Pharmacogenetics and pharmacogenomics. In Kalant H, Grant DM, Mitchell J, editors. *Principles of medical pharmacology*, ed 7, Toronto, 2007, Saunders Elsevier Canada.
24. Hein DW, Doll MA, Fretland AJ, et al: Molecular genetics and epidemiology of the NAT1 and NAT2 acetylation polymorphisms. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 9:29-42, 2000.
25. Ingelman-Sundberg M: Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy. *J Intern Med* 250:186-200, 2001.
26. Ingelman-Sundberg M, Oscarson M, McLellan RA: Polymorphic human cytochrome P450 enzymes: an opportunity for individualized drug treatment. *Trends Pharmacol Sci* 20:342-349, 1999.
27. Innocenti F, Iyer L, Ratain MJ: Pharmacogenetics of anticancer agents: lessons from amonafide and irinotecan. *Drug Metab Dispos* 29:596-600, 2001.
28. Johnson JA, Lima JJ: Drug receptor/effector polymorphisms and pharmacogenetics: current status and challenges. *Pharmacogenetics* 13:525-534, 2003.
29. Kalow W: Interethnic differences in drug response. In Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF, editors: *Pharmacogenomics*, ed 2, Boca Raton, 2005, Taylor & Francis.
30. Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF: Pharmacogenomics. In Swarbrick J, editor: Drugs and the pharmaceutical sciences, ed 2, vol 156, Boca Raton, 2005, Taylor & Francis.
31. Krynetski EY, Evans WE: Genetic polymorphism of thiopurine S-methyltransferase: molecular mechanisms and clinical importance. *Pharmacology* 61:136-146, 2000.
32. La Du BN, Bartels CF, Nogueira CP, et al: Phenotypic and molecular biological analysis of human butyrylcholinesterase variants. *Clin Biochem* 23:423-431, 1990.
33. Liggett SB: Pharmacogenetics of beta-1- and beta-2-adrenergic receptors. *Pharmacology* 61:167-173, 2000.
34. Lima JJ, Thomason DB, Mohamed MH, et al: Impact of genetic polymorphisms of the β_2-adrenergic receptor on albuterol bronchodilator pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther* 65:519-525, 1999.
35. MacLennan DH, Phillips MS: Malignant hyperthermia. *Science* 256:789-794, 1992.
36. McLeod HL, Krynetski EY, Relling MV, et al: Genetic polymorphism of thiopurine methyltransferase and its clinical relevance for childhood acute lymphoblastic leukemia. *Leukemia* 14:567-572, 2000.
37. Marzolini C, Paus E, Buclin T, et al: Polymorphisms in human *MDR1* (P-glycoprotein): recent advances and clinical relevance. *Clin Pharmacol Ther* 75:13-33, 2004.
38. Marzolini C, Tirona RG, Kim RB: Pharmacogenomics of the OATP and OAT families. *Pharmacogenomics* 5:273-282, 2004.
39. Marzolini C, Tirona RG, Kim RB: Pharmacogenetics of drug transporters. In Kalow W, Meyer UA, Tyndale RF, editors: *Pharmacogenomics*, ed 2, Boca Raton, 2005, Taylor & Francis.
40. Mattison LK, Soong R, Diasio RB: Implications of dihydropyrimidine dehydrogenase on 5-fluorouracil pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pharmacogenomics* 3:485-492, 2002.
41. Nebert DW, Zhang G, Vesell ES: From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: past lessons, future directions. *Drug Metab Rev* 40:187-224, 2008.
42. Palmer LI, Martin RC, Hein DW: Chemopreventive drug treatment in subjects with genetic predisposition to cancer: prescriber liability and healthcare disparities. *Pharmacogenomics* 5:319-329, 2004.
43. Poirier J, Sevigny P: Apolipoprotein E4, cholinergic integrity and the pharmacogenetics of Alzheimer's disease. *J Neural Transm Suppl* 53:199-207, 1998.
44. Regieli JJ, Jukema JW, Grobbee DE, et al: *CETP* genotype predicts increased mortality in statin-treated men with proven cardiovascular disease: an adverse pharmacogenetic interaction. *Eur Heart J* 29:2792-2799, 2008.
45. Relling MV, Giacomini KM: Pharmacogenetics. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.
46. Rettie AE, Jones JP: Clinical and toxicological relevance of CYP2C9: drug-drug interactions and pharmacogenetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 45:477-494, 2005.
47. Roden DM, Altman RB, Benowitz NL, et al: Pharmacogenomics: challenges and opportunities. *Ann Intern Med* 145:749-757, 2006.
48. Rollason V, Samer C, Piguet V, et al: Pharmacogenetics of analgesics: toward the individualization of prescription. *Pharmacogenomics* 9:905-933, 2008.
49. Roses AD: Pharmacogenetics in drug discovery and development: a translational perspective. *Nat Rev Drug Discov* 7:807-817, 2008.
50. Rothstein MA, Epps PG: Ethical and legal implications of pharmacogenomics. *Nat Rev Genet* 2:228-231, 2001.
51. Schroth W, Antoniadou L, Fritz P, et al: Breast cancer treatment outcome with adjuvant tamoxifen relative to patient CYP2D6 and CYP2C19 genotypes. *J Clin Oncol* 25:5187-5193, 2007.
52. Shi MM: Technologies for individual genotyping: detection of genetic polymorphisms in drug targets and disease genes. *Am J Pharmacogenomics* 2:197-205, 2002.
53. Sillon G, Joly Y, Feldman S, et al: An ethical and legal overview of pharmacogenomics: perspectives and issues. *Med Law* 27:843-857, 2008.
54. Stamer UM, Stuber F: The pharmacogenetics of analgesia. *Expert Opin Pharmacother* 8:2235-2245, 2007.
55. Stearns V, Rae JM: Pharmacogenetics and breast cancer endocrine therapy: CYP2D6 as a predictive factor for tamoxifen metabolism and drug response? *Expert Rev Mol Med* 10:e34, 2008.
56. Stowell KM: Malignant hyperthermia: a pharmacogenetic disorder. *Pharmacogenomics* 9:1657-1672, 2008.
57. Strassburg CP: Pharmacogenetics of Gilbert's syndrome. *Pharmacogenomics* 9:703-715, 2008.
58. Strassburg CP, Kalthoff S, Ehmer U: Variability and function of family 1 uridine-5′-diphosphate glucuronosyltransferases (UGT1A), *Crit Rev Clin Lab Sci* 45:485-530, 2008.
59. Weber WW: Pharmacogenetics, New York, 1997, Oxford University Press.
60. Weber WW, Hein DW: N-acetylation pharmacogenetics. *Pharmacol Rev* 37:25-79, 1985.
61. Weinshilboum R: Inheritance and drug response. *N Engl J Med* 348:529-537, 2003.
62. Wilkins MR, Roses AD, Clifford CP: Pharmacogenetics and the treatment of cardiovascular disease. *Heart* 84:353-354, 2000.
63. Zanger UM, Turpeinen M, Klein K, et al: Functional pharmacogenetics/genomics of human cytochromes P450 involved in drug biotransformation. *Anal Bioanal Chem* 392:1093-1108, 2008.
64. Zhou SF, Di YM, Chan E, et al: Clinical pharmacogenetics and potential application in personalized medicine. *Curr Drug Metab* 9:738-784, 2008.

BIBLIOGRAFIA

Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans WE: Pharmacogenomics and individualized drug therapy, *Annu Rev Med* 57:119-137, 2006.

Grant DM: Pharmacogenetic and biologic markers of unintended drug effects. In Hartzema AG, Tilson HH, Chan KA, editors: *Pharmacoepidemiology and therapeutic risk management*, Cincinnati, 2008, Harvey Whitney Books.

Grant DM, Kalow W: Pharmacogenetics and pharmacogenomics. In Kalant H, Grant DM, Mitchell J, editors. *Principles of medical pharmacology*, ed 7, Toronto, 2007, Saunders Elsevier Canada.

Ingelman-Sundberg M: Pharmacogenetics: an opportunity for a safer and more efficient pharmacotherapy, *J Intern Med* 250:186-200, 2001.

Rothstein MA, editor: Pharmacogenomics: social, ethical, and clinical dimensions, Hoboken, 2003, John Wiley & Sons.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

PARTE II

Farmacologia de Grupos de Fármacos Específicos

CAPÍTULO 5

Introdução aos Fármacos que Atuam no Sistema Nervoso Autônomo

PETER W. ABEL E MICHAEL T. PIASCIK

O sistema nervoso autônomo (SNA) e o sistema endócrino são os principais sistemas que regulam as funções homeostáticas. Atuando conjuntamente, ambos regulam e coordenam os sistemas cardiovascular, respiratório, gastrintestinal, renal, reprodutivo, metabólico e imunológico. Fármacos que alteram a atividade do SNA ou do sistema endócrino frequentemente exercem ações e efeitos colaterais múltiplos. Este capítulo introduz a farmacologia do SNA; o sistema endócrino e os fármacos que nele atuam são revistos nos Capítulos 34 a 37. A compreensão da farmacologia dos agentes que afetam o SNA reside em dois fundamentos básicos: o entendimento da organização estrutural e funcional do SNA, e o conhecimento da localização dos neurotransmissores e do modo como exercem seus efeitos sobre a função celular.

SISTEMA NERVOSO AUTONÔMO

O SNA, também denominado sistema nervoso visceral, vegetativo ou involuntário, regula a função da musculatura lisa, do coração e de certas glândulas secretórias. Essas estruturas possuem mecanismos intrínsecos que possibilitam seu funcionamento na ausência de estimulação neuronal; entretanto, o SNA contribui exercendo papel regulador e coordenador de sua função. A maior parte do nosso conhecimento sobre o SNA restringe-se a suas funções eferentes; com relação ao componente aferente, sabe-se bem menos. As fibras sensoriais aferentes conduzem impulsos que são recebidos e organizados ao nível central, muitas vezes inconscientemente. Um indivíduo não tem consciência dos impulsos gerados nos barorreceptores, embora tais impulsos possam disparar uma resposta generalizada do corpo, como a diminuição reflexa da pressão sanguínea, que pode ser percebida. Estima-se que aproximadamente 80% do nervo vago consiste em fibras aferentes primárias e que os efeitos de certos fármacos (p. ex., opioides) podem ser parcialmente mediados pela alteração da estimulação sensorial autonômica.[16,30] Não obstante, a maioria dos fármacos que atuam no SNA atualmente disponíveis influenciam a atividade eferente.

Anatomia

A organização estrutural do componente eferente do SNA difere da organização do sistema nervoso somático. As fibras eferentes somáticas originam-se de corpos celulares localizados no sistema nervoso central (SNC) e inervam a musculatura esquelética (estriada) sem sinapses intermediárias (Fig. 5-1). Em contraste, o SNA consiste em um sistema de dois neurônios, no qual os neurônios pré-ganglionares que saem de corpos celulares no eixo cerebrospinal fazem sinapse com neurônios pós-ganglionares originados em gânglios autonômicos situados fora do SNC. O SNA é dividido em duas partes, com base nas características anatômicas de cada divisão. A divisão simpática inclui vias nervosas originadas em regiões toracolombares da medula espinal, enquanto a divisão parassimpática compreende as vias nervosas das regiões craniossacrais do eixo cerebroespinal.

Sistema nervoso simpático

A organização anatômica das duas divisões do SNA é detalhada na Figura 5-2. A porção simpática origina-se a partir de neurônios cujos corpos celulares estão localizados nas colunas intermediolaterais da medula espinal, estendendo-se desde o primeiro segmento torácico até o terceiro segmento lombar. As fibras pré-ganglionares mielinizadas emergem juntamente com as raízes ventrais dos nervos espinais e fazem sinapse com neurônios secundários em gânglios, que podem ser de três tipos: paravertebral (vertebral ou lateral), pré-vertebral, ou terminal. Os gânglios paravertebrais são compostos por 22 pares de gânglios que repousam em ambos os lados da medula espinal e se conectam uns aos outros por meio de fibras nervosas comunicantes. Os gânglios cervicais superiores (o par situado no topo da cadeia) inervam estruturas da cabeça e do pescoço, incluindo as glândulas submandibulares, enquanto os gânglios cervicais superior, médio e inferior inervam o coração. Os gânglios pré-vertebrais localizam-se no abdome e na pelve, e incluem os gânglios celíaco, mesentérico superior e mesentérico inferior, responsáveis pela inervação do estômago, intestino delgado e cólon. Os escassos gânglios terminais situam-se próximo aos órgãos por eles inervados, principalmente a bexiga urinária e o reto.

Um aspecto anatômico notável do sistema nervoso simpático — e um dos mais significativos em termos funcionais — consiste na conexão de um único neurônio pré-ganglionar a 20 ou mais neurônios pós-ganglionares. Os impulsos que chegam a um neurônio pré-ganglionar do sistema nervoso simpático podem afetar muitos neurônios pós-ganglionares ao final, explicando o caráter difuso e abrangente das respostas do sistema nervoso simpático. A estimulação desse sistema também ativa nervos que inervam a medula suprarrenal e provoca a liberação de uma mistura das catecolaminas epinefrina e norepinefrina. Essa liberação fornece base adicional aos amplos efeitos exercidos pelo sistema nervoso simpático.

Sistema nervoso parassimpático

O sistema nervoso parassimpático, ou divisão craniossacral, origina-se em neurônios cujos corpos celulares estão localizados em núcleos tronco-cefálicos de quatro nervos cranianos — oculomotor (III par craniano), facial (VII par craniano), glossofaríngeo (XI par craniano) e vago (X par craniano) — e no segundo, terceiro e quarto segmentos da região sacral da medula espinal. Os nervos pré-ganglionares que emergem do tronco cerebral formam parte dos nervos cranianos e seguem juntamente com estes para formar

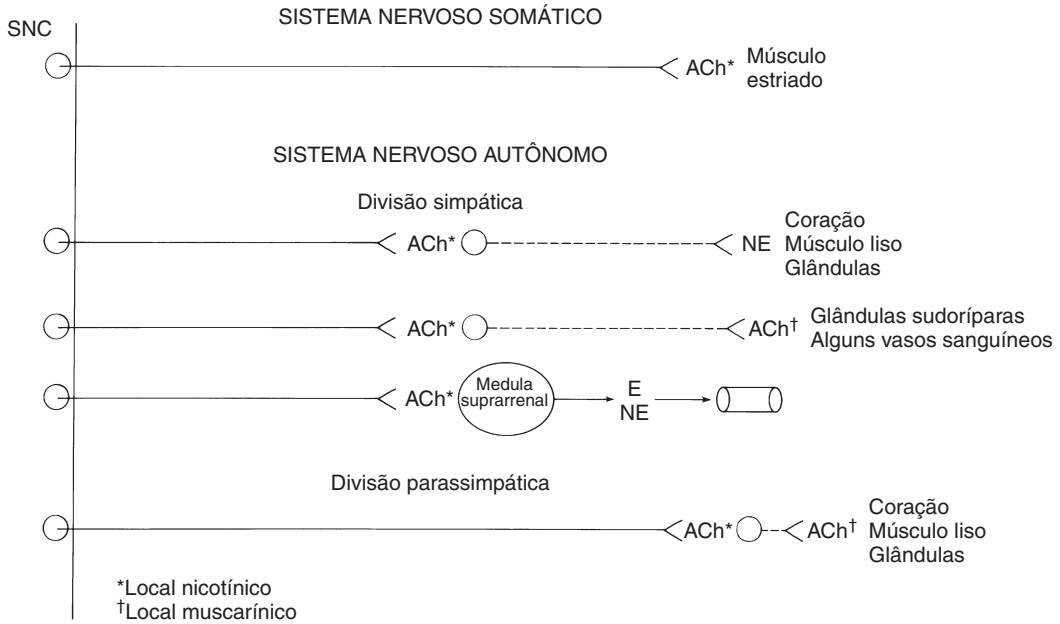


FIGURA **5-1** Organização funcional do sistema nervoso somático e do sistema nervoso autônomo, com as estruturas inervadas pelos diferentes neurônios e os mediadores químicos responsáveis pela transmissão nos vários locais. *Linhas contínuas* indicam neurônios somáticos motores ou autonômicos pré-ganglionares; *linhas tracejadas* indicam neurônios autonômicos pós-ganglionares. *ACh*, acetilcolina; *E*, epinefrina; *NE*, norepinefrina.

sinapses com neurônios pós-ganglionares, situados em gânglios próximos ou mesmo dentro das estruturas inervadas. A emergência mesencefálica proveniente do núcleo do nervo oculomotor faz sinapse no gânglio ciliar localizado na órbita. O gânglio dá origem a nervos que suprem os músculos ciliares e do esfíncter ocular. Os neurônios do nervo facial que fazem sinapse nos gânglios sublingual e submandibular formam a corda do tímpano, além de fornecer inervação às glândulas sublingual e submandibular. Outros neurônios constituintes do nervo facial fazem sinapse no gânglio esfenopalatino; nervos pós-ganglionares terminam na glândula lacrimal e nas glândulas secretoras de muco do nariz, do palato e da faringe. Os nervos originados nos núcleos glossofaríngeos fazem sinapse no gânglio ótico; seus neurônios pós-ganglionares inervam a glândula parótida. Um dos principais componentes da emergência craniana é o nervo vago, o qual tem origem em núcleos da medula oblonga. Nervos pré-ganglionares passam a gânglios localizados no coração e em vísceras do tórax e abdome. Nervos pós-ganglionares, bastante curtos, chegam provindos desses gânglios e terminam nas estruturas mencionadas acima. Neurônios originados a partir de segmentos sacrais formam os nervos pélvicos, que fazem sinapse em gânglios terminais situados próximo ou mesmo dentro do útero, da bexiga, do reto e dos órgãos sexuais.

Contrastando com o arranjo observado no sistema nervoso simpático, existe pequena sobreposição ou divergência no sistema nervoso parassimpático. Exceto em alguns poucos casos (p. ex., no plexo de Auerbach no trato gastrintestinal, em que há um neurônio pré-ganglionar para 8.000 neurônios pós-ganglionares), a relação de neurônios pré- para pós-ganglionares é de 1:1, possibilitando a geração de respostas discretas e limitadas no sistema nervoso parassimpático. Este se caracteriza por apresentar fibras pré-ganglionares longas e fibras pós-ganglionares bastante curtas e, com apenas algumas exceções, pela ausência de gânglios bem definidos e anatomicamente distintos.

Características Funcionais

A maioria dos órgãos recebe dupla inervação do sistema nervoso simpático e do parassimpático, como ocorre com a maior parte das glândulas salivares e com o coração, os pulmões (músculo brônquico) e as vísceras abdominais e pélvicas, enquanto outros órgãos recebem inervação de apenas um deles. As glândulas sudoríparas, a medula suprarrenal, os músculos eretores do pelo e a maioria dos vasos sanguíneos recebem inervação apenas do sistema nervoso simpático. O parênquima das glândulas parótidas, lacrimais e nasofaríngeas é suprido somente por nervos parassimpáticos. A Tabela 5-1 lista os órgãos em que se distribuem as fibras nervosas provenientes do sistema nervoso simpático e do parassimpático, os efeitos resultantes da estimulação desses nervos e os receptores autonômicos que são ativados pelos neurotransmissores liberados pelos nervos autonômicos.

Para compreender ou prever os efeitos de fármacos de ação autonômica sobre um dado órgão, é necessário conhecer o modo pelo qual cada divisão do SNA o afeta, se sua inervação é única ou dupla e, neste caso, qual dos dois sistemas é o dominante. Na maioria das circunstâncias, uma das duas divisões do SNA exerce influência dominante, porém, com frequência, nenhuma delas é totalmente dominante em muitos dos órgãos que recebem dupla inervação. Nunca é demais destacar o fato de ambas as divisões do SNA modularem a atividade intrínseca de vários tecidos.

As características anatômicas e funcionais das duas divisões do SNA revelam a existência de diferenças notáveis entre o sistema nervoso simpático e o parassimpático. Cannon[11] foi o primeiro a reconhecer a capacidade do sistema nervoso simpático de produzir um tipo de resposta ampla e maciça, capaz de permitir a um organismo em confronto com um agente estressante (p. ex., dor, asfixia ou emoções fortes) desenvolver uma resposta apropriada ("assustar-se, lutar ou voar"). Ensaios clínicos controlados realizados com pacientes odontológicos indicam que os procedimentos de cirurgia oral constituem agressões fisiologicamente significativas, capazes de estimular o sistema nervoso simpático, sendo observada uma notável elevação das concentrações de norepinefrina nos pacientes durante a cirurgia e o desenvolvimento de dor no período pós-cirúrgico (Fig. 5-3). O estresse causado pela cirurgia oral é mediado pelo SNC, uma vez que os fármacos ansiolíticos (p. ex., diazepam) também reduzem a resposta simpática ao estresse cirúrgico e à dor pós-operatória.[15,19] A divisão parassimpática está associada, principalmente, a proteção, conservação e restauração das reservas corporais. Essas diferenças funcionais são fundamentadas por algumas das características anatômicas anteriormente mencionadas, incluindo o envolvimento da medula suprarrenal e a elevada proporção de neurônios pós-ganglionares com relação aos pré-ganglionares no sistema nervoso simpático, a qual não é observada no parassimpático.

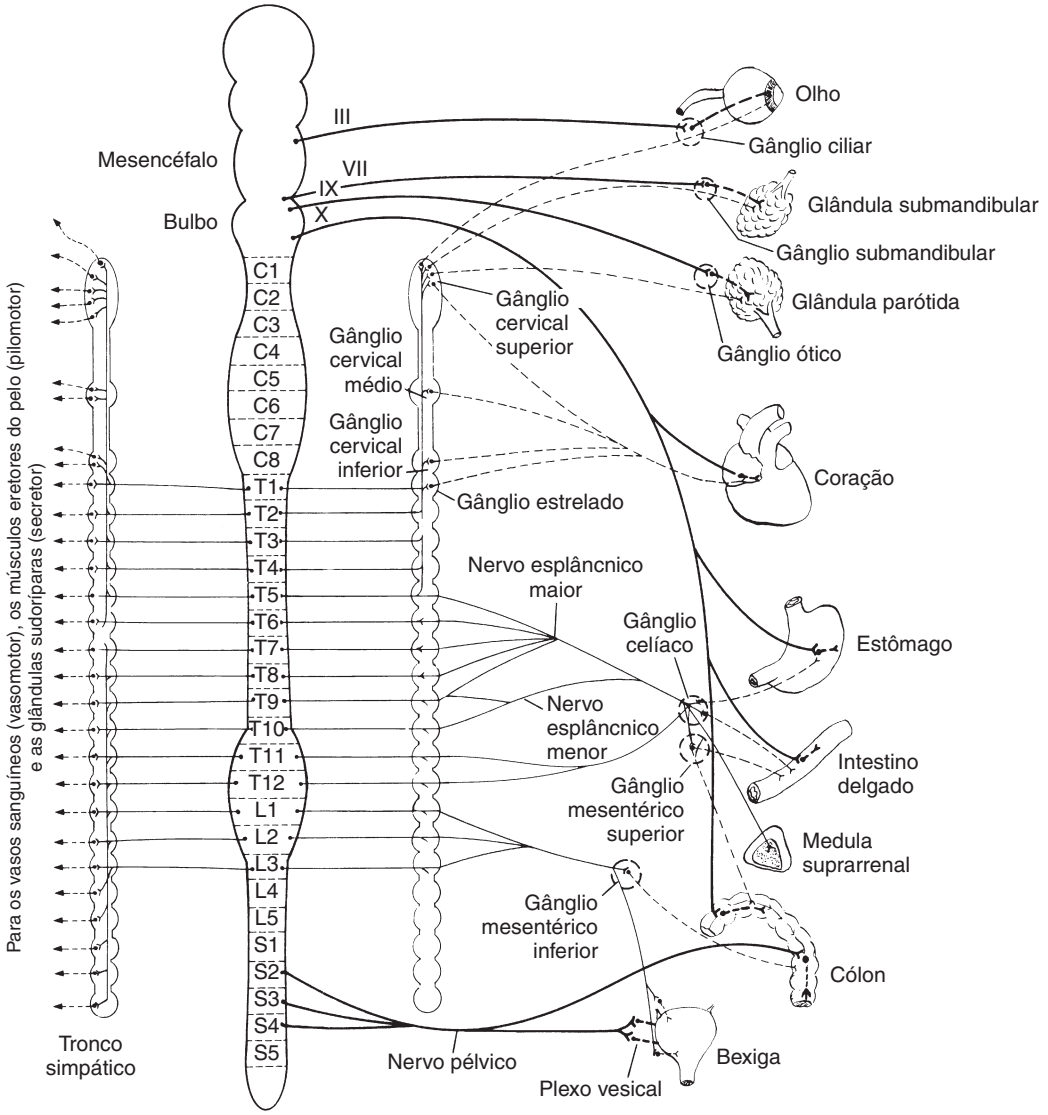


FIGURA **5-2** Disposição geral do sistema nervoso autônomo mostrando um dos lados da eferência bilateral. Em ambos os lados da medula espinal (*C1* a *S5*) estão representadas as duas cadeias de gânglios paravertebrais simpáticos. Os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso simpático são indicados pelas *linhas sólidas finas*; os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático são indicados pelas *linhas tracejadas finas.* Os neurônios pré-ganglionares do sistema nervoso parassimpático, originados no cérebro e na região sacra da medula espinal, são apontados por *linhas sólidas em negrito*; os neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático são apontados por *linhas tracejadas em negrito.* (Adaptado de Copenhaver WM, editor: *Bailey's textbook of histology*, 15ª ed, Baltimore, 1964, Williams & Wilkins.)

NEUROTRANSMISSORES

O conceito de que os mediadores químicos eram os responsáveis pela transmissão de informações no SNA surgiu no final do século XIX e início do XX. A acetilcolina foi identificada como o principal neurotransmissor liberado de nervos pré- e pós-ganglionares no sistema nervoso parassimpático. Descobriu-se que a norepinefrina é o neurotransmissor liberado pela maioria dos nervos pós-ganglionares simpáticos, sendo que tanto a norepinefrina como a epinefrina são liberadas após a estimulação simpática da medula suprarrenal. Mais recentemente, descobriu-se que a dopamina também é um importante neurotransmissor em alguns locais do SNA. Apesar de a acetilcolina, a norepinefrina, a epinefrina e, talvez, a dopamina terem sido reconhecidas como os principais mediadores da atividade do SNA, há evidências indicando a atuação de outras moléculas como transmissores químicos em circuitos neuronais específicos. Entre estas estão a histamina, a 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina), o ácido γ-aminobutírico (GABA), os prostanoides, o aspartato, a adenosina trisfosfato (ATP), o glutamato, a glicina, além de vários peptídeos, incluindo neuropeptídeo Y, colecistoquinina, encefalinas, substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina e o peptídeo intestinal vasoativo.

Localização das Junções Adrenérgicas e Colinérgicas

A Figura 5-1 ilustra os locais em que os neurotransmissores, acetilcolina e norepinefrina, e o hormônio epinefrina atuam como mediadores químicos. Excetuando-se os efetores (músculo liso, coração e glândulas secretórias) inervados por nervos pós-ganglionares simpáticos nos quais a norepinefrina atua como neurotransmissor, todos os demais são inervados por nervos colinérgicos, incluindo os gânglios do SNA, a medula suprarrenal, alguns efetores pertencentes ao sistema nervoso simpático e todos os efetores do sistema nervoso parassimpático. Nas junções colinérgicas, os nervos colinérgicos liberam acetilcolina, que atua em receptores colinérgicos para produzir efeito. Estes receptores colinérgicos, cuja distribuição é extremamente ampla, apresentam-se em dois tipos estruturalmente distintos, denominados *muscarínico* e *nicotínico*, localizados em locais específicos no SNA. Os receptores muscarínicos localizam-se nos efetores inervados pelos nervos colinérgicos,

TABELA **5-1**

Respostas de Vários Efetores à Estimulação por Nervos Autonômicos

	SIMPÁTICO		
EFETOR	**RESPOSTA**	**RECEPTOR**	**RESPOSTA PARASSIMPÁTICA***
Olho			
Músculo radial da íris	Contração (midríase)	α_1	—
Músculo do esfíncter da íris	—		Contração (miose)
Músculo ciliar	Relaxamento discreto (visão a distância)	β_2	Contração (visão próxima)
Coração[†]			
Nó sinusal	Aumento da frequência	β_1, β_2	Diminuição da frequência
Átrios	Aumento da contratilidade e da velocidade de condução	β_1, β_2	Diminuição da contratilidade, usualmente aumento da velocidade de condução
Nó atrioventricular	Aumento do automatismo e da velocidade de condução	β_1, β_2	Diminuição da velocidade de condução
Ventrículos	Aumento da contratilidade, da velocidade de condução e do automatismo	β_1, β_2	—
Vasos sanguíneos[‡]			
Coronárias	Importância funcional duvidosa	α_1, α_2, β_2	Idem ao simpático
Pele e mucosa	Contração	α_1, α_2	Dilatação, porém de importância questionável
Músculo esquelético	Contração; dilatação	α, β_2[§]	—
Vísceras abdominais	Contração; dilatação	α_1, β_2	—
Glândulas salivares	Contração	α_1, α_2	Dilatação
Tecido erétil	Contração	α	Dilatação
Pulmões			
Músculo liso brônquico	Relaxamento	β_2	Contração
Glândulas brônquicas	Diminuição / aumento da secreção	α_1, β_2	Aumento da secreção
Trato gastrintestinal			
Músculo liso	Diminuição da motilidade e do tônus	α_1, $\alpha_2\beta_1$, β_2	Aumento da motilidade e do tônus
Esfíncteres	Contração	α_1	Relaxamento
Secreção	Inibição	α_2	Estimulação
Glândulas salivares	Secreção rica em proteínas[‖]	α_1, β_1, β_2	Secreção profusa e aquosa
Cápsula esplênica	Contração; relaxamento discreto	α_1, β_2	—
Bexiga urinária			
Detrusor	Relaxamento	β_2	Contração
Trígono e esfíncter	Contração	α_1	Relaxamento
Ureter			
Motilidade e tônus	Aumento	α_1	Aumento (?)
Útero	Variável, dependendo da espécie, da condição endócrina	α_1, β_2	Variável
Pele			
Músculos eretores do pelo	Contração	α_1	—
Glândulas sudoríparas	Secreção[¶]		—
Fígado	Glicogenólise, gliconeogênese	α_1, β_2	Síntese de glicogênio
Tecido adiposo	Lipólise	α_2, β_1, β_3	—

* Todas as respostas parassimpáticas são mediadas pela ativação de receptores muscarínicos.

[†] A norepinefrina liberada a partir de nervos simpáticos que seguem para o coração ativa apenas receptores β_1; a epinefrina liberada da medula suprarrenal estimula receptores β_1 e β_2. O receptor adrenérgico predominante no coração é o β_1.

[‡] Na maior parte da musculatura lisa, incluindo nos vasos sanguíneos, os receptores α_1 causam contração (constrição), enquanto os receptores β_2 promovem relaxamento (dilatação). Receptores α_2 pré-sinápticos em terminações nervosas simpáticas inibem a liberação de norepinefrina, fato pelo qual ocorre relaxamento de vasos sanguíneos e vasodilatação; os receptores α_2 pós-juncionais promovem vasoconstrição.

[§] Os vasos sanguíneos presentes no músculo esquelético são inervados por alguns neurônios simpáticos que liberam acetilcolina, que atua em receptores muscarínicos e promove vasodilatação.

[‖] As glândulas parótidas humanas não recebem inervação simpática.

[¶] As glândulas sudoríparas recebem inervação simpática; contudo, em raras exceções (p. ex., as glândulas sudoríparas das mãos, que são ativadas por estimulação do receptor α_1), o transmissor é a acetilcolina, e os receptores ativados são muscarínicos.

incluindo efetores nas junções pós-ganglionares parassimpáticas e em algumas junções pós-ganglionares simpáticas (a maioria das glândulas sudoríparas e certos vasos sanguíneos). Os receptores nicotínicos são encontrados em diferentes sítios anatômicos, entre os quais corpos celulares em nervos pós-ganglionares em todos os gânglios autonômicos, na medula suprarrenal e na musculatura esquelética. Há também diferentes tipos de receptores adrenérgicos estruturalmente relacionados (α_1, α_2, β_1, β_2, β_3),[10,37] encontrados nas junções pós-ganglionares simpáticas onde a norepinefrina é liberada por nervos pós-ganglionares simpáticos. Tais receptores adrenérgicos, contudo, não apresentam distribuição anatômica precisa; alguns órgãos efetores possuem apenas um único receptor adrenérgico, enquanto outros apresentam dois ou mais tipos de receptores adrenérgicos. O fato de existirem diferenças significati-

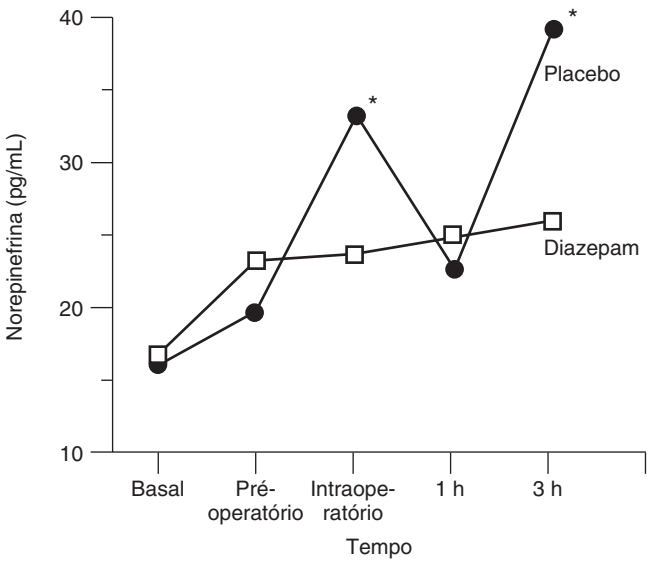


FIGURA **5-3** Resposta do sistema nervoso simpático ao estresse causado por cirurgia oral, indicada pela concentração circulante de norepinefrina. A norepinefrina plasmática foi medida uma semana antes da realização da cirurgia (basal) e, no dia da cirurgia, nos tempos indicados. Os pacientes foram selecionados ao acaso e receberam uma injeção intravenosa de placebo ou de diazepam (0,3 mg/kg), seguida da aplicação de injeções orais de lidocaína a 2% contendo epinefrina 1:100.000, antes da remoção cirúrgica de terceiros molares impactados. Os pacientes tratados com placebo apresentaram aumentos significativos (*asteriscos*) dos níveis de norepinefrina no período intraoperatório e três horas após a cirurgia, enquanto os pacientes tratados com diazepam não apresentaram alterações. (Adaptado de Hargreaves KM, Dionne RA, Mueller GP *et al.*: Naloxone, fentanyl, and diazepam modify plasma β-endorphin levels during surgery, *Clin Pharmacol Ther* 40:165-171, 1986.)

vas entre os tipos de receptores autonômicos é sustentado pela descoberta de agonistas que estimulam um tipo de receptor e não os demais, bem como de antagonistas que bloqueiam somente um tipo de receptor. Pesquisas têm revelado a existência de subtipos adicionais de receptores adrenérgicos e colinérgicos, sendo previsto, no futuro, o desenvolvimento de fármacos altamente seletivos de tais receptores para fins de uso clínico.

Mecanismo de Liberação de Neurotransmissores

A compreensão atual sobre a liberação de neurotransmissores por exocitose é fruto do trabalho de inúmeros pesquisadores diferentes. Embora possivelmente existam vários mecanismos de liberação desses mediadores, conforme resumem as revisões que tratam do assunto,[26,36] foi desenvolvido um modelo principal que explica a secreção de neurotransmissores clássicos, como a acetilcolina (Fig. 5-4) e a norepinefrina (Fig. 5-5). Foi proposto que quando o potencial de ação despolariza a membrana ao chegar no terminal axônico, abrem-se canais de Ca^{2+} controlados por voltagem.[31] Essa ativação dos canais de Ca^{2+} promove uma grande, mas transitória, elevação da concentração intracelular de Ca^{2+} próximo às vesículas de armazenamento de neurotransmissores. O Ca^{2+} intracelular ativa a calmodulina, uma pequena proteína ligante de Ca^{2+} encontrada em, praticamente, todas as células.[14] A calmodulina ativa uma enzima chamada proteína quinase dependente de Ca^{2+}/calmodulina. Essa enzima, presente em elevadíssimas concentrações em neurônios (aproximadamente 1% do total de proteínas), catalisa a fosforilação de algumas proteínas associadas à vesícula de armazenamento, entre as quais a sinapsina I. A sinapsina I liga-se à actina existente no citoesqueleto e parece interagir com outras proteínas (p. ex., sinaptobrevina, sinaptofisina e sinaptoporina) de onde, então, inicia-se a ancoragem e a fusão das vesículas à membrana celular, seguida da liberação do neurotransmissor por exocitose. O neurotransmissor atravessa a fenda sináptica ou juncional e se liga a seu receptor, localizado no nervo ou na membrana da célula efetora, seja de um neurônio ganglionar, uma fibra muscular esquelética, um efetor autonômico ou uma célula do SNC.

NEUROTRANSMISSÃO ADRENÉRGICA

Síntese de Catecolaminas

As catecolaminas, norepinefrina e epinefrina, são os principais neurotransmissores e hormônios liberados por estimulação do sistema nervoso simpático. A síntese e o armazenamento das catecolaminas podem ser modificados por inúmeros fármacos de utilidade clínica. O processo de síntese, ilustrado na Figura 5-6, envolve várias enzimas que são sintetizadas no corpo celular dos nervos e conduzidas por transporte axoplásmico até as terminações nervosas. A tirosina hidroxilase, catalisadora da conversão da tirosina em diidroxifenilalanina, é a enzima limitante do processo; qualquer fármaco que iniba a função da tirosina hidroxilase é capaz de reduzir a taxa de produção de norepinefrina na terminação nervosa. A concentração citoplasmática de norepinefrina é um dos fatores reguladores de sua própria formação, principalmente por retroalimentação negativa sobre a atividade tirosina hidroxilase.[27] A enzima feniletanolamina-N-metiltransferase, catalisadora da conversão de norepinefrina em epinefrina, está presente quase exclusivamente nas células cromafins da medula suprarrenal, estando ausente dos terminais nervosos periféricos.[3] A norepinefrina é o produto final na maioria dos neurônios adrenérgicos, enquanto a epinefrina (80%), e, em menor proporção, a norepinefrina (20%), são produzidas principalmente nas células cromafins suprarrenais na espécie humana.

Liberação de Catecolaminas

Evidências sugerem que 90-95% da norepinefrina intracelular é estocada em pequenas vesículas granulares, onde permanece protegida de destruição enzimática intracelular até ser liberada com a despolarização; os 5-10% restantes são encontrados no citoplasma. A maior parte da norepinefrina é estocada em vesículas, na forma de um complexo com a proteína cromogranina, com a enzima dopamina β-hidroxilase e com ATP. Existem dois diferentes "*pools*" de norepinefrina no interior do neurônio: um móvel e outro de reserva. A despolarização da membrana provoca a liberação do transmissor a partir do compartimento móvel, que parece ser constituído de norepinefrina recém-sintetizada, uma vez que esta é preferencialmente liberada durante a despolarização.[40] Não se conhece com precisão a função do pequeno "*pool*" citoplasmático e sua relação com a norepinefrina vesicular. Uma representação esquemática da terminação nervosa adrenérgica é ilustrada na Figura 5-5.

As junções neuroefetoras autonômicas são menos estruturalmente organizadas que a junção neuromuscular clássica. O axônio autonômico assemelha-se a um colar de contas à medida que passa entre as fibras de músculo liso nos vasos sanguíneos, intestinos e outros locais (ver a porção superior direita da Fig. 5-5). As varicosidades liberam o neurotransmissor nas proximidades das células efetoras diretamente inervadas. Conforme o impulso nervoso trafega pelo axônio e a despolarização envolve sucessivamente cada uma das varicosidades, há entrada de Ca^{2+} extracelular nas terminações nervosas e a norepinefrina é liberada no interior da fenda juncional por exocitose, como descrito anteriormente. Os espaços sinápticos no sistema nervoso simpático e no parassimpático variam amplamente, desde 15 nm até várias centenas de nanômetros, dependendo da junção neuroefetora específica.[6] Depois de atravessar a fenda juncional por difusão passiva, o transmissor liga-se a locais receptores existentes no órgão efetor e deflagra uma resposta apropriada.

Receptores Adrenérgicos

Em 1948, Ahlquist[1] propôs a existência de dois tipos de receptores adrenérgicos. Ele os denominou receptores adrenérgicos alfa (α) e beta (β). Dois tipos de receptores β-adrenérgicos foram identificados e denominados β_1 e β_2, seguidos da distinção de dois receptores adrenérgicos α: α_1, predominantemente um receptor

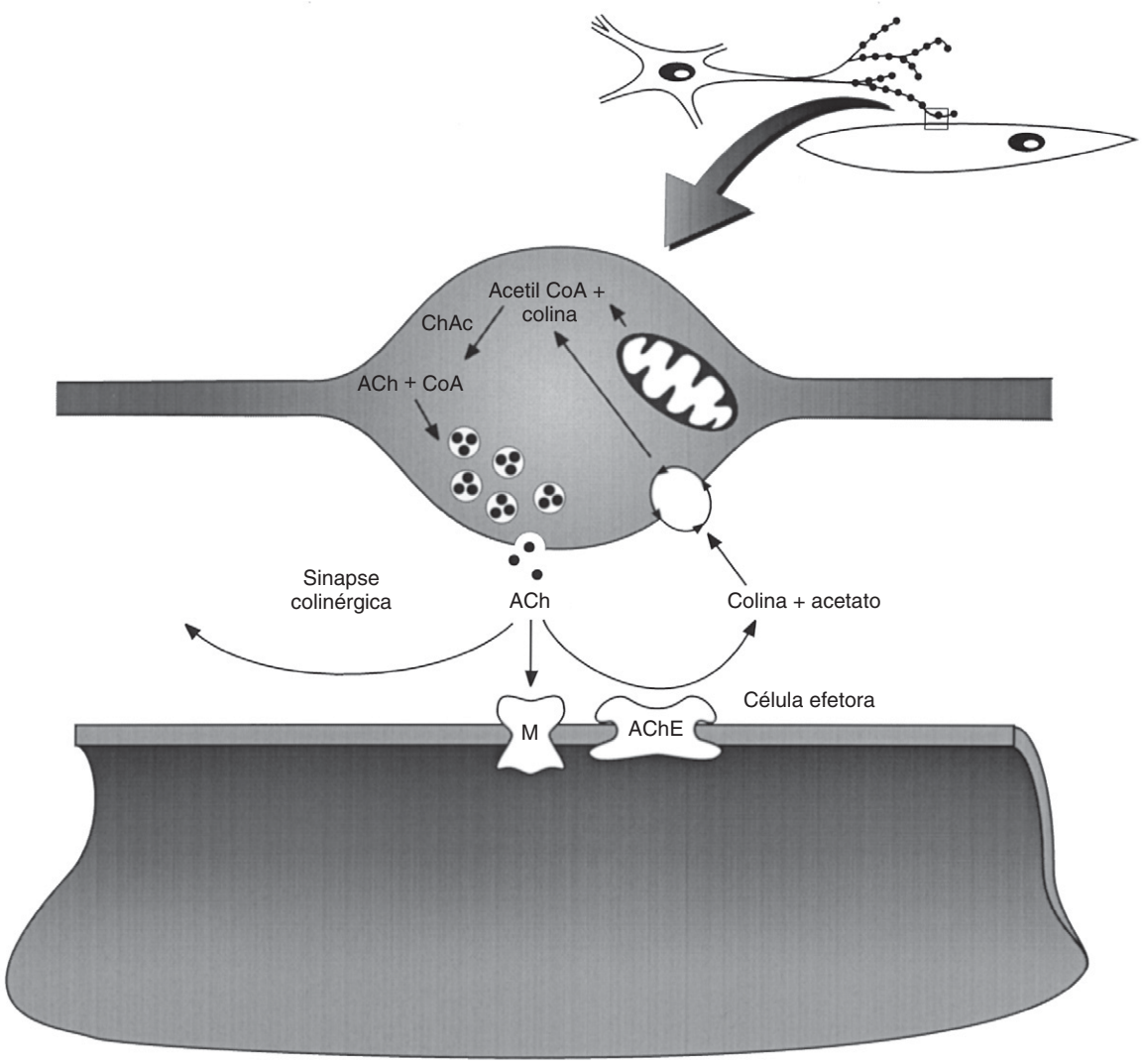


FIGURA **5-4** Neurônio colinérgico terminal e seu efetor, no qual aparecem a síntese intraneuronal de acetilcolina (*ACh*), as vesículas contendo ACh, a liberação de ACh dentro da fenda sináptica, sua remoção por ação da acetilcolinesterase (*AChE*) e por difusão, e a subsequente recaptura da colina de volta à terminação nervosa. *CoA*, Coenzima A; *ChAc*, colina acetiltransferase; *M*, receptor muscarínico. (Adaptado de Hubbard JI: Mechanism of transmitter release from nerve terminals, *Ann N Y Acad Sci* 183: 131-146, 1971.)

de membrana pós-juncional, e α_2, localizado pré-[33] e pós-juncionalmente.[5] A presença ou ausência desses diferentes receptores adrenérgicos, identificados em parte com experimentos utilizando fármacos sintéticos (agonistas e antagonistas) altamente seletivos para tipos individuais de receptores adrenérgicos, consegue explicar ações aparentemente contraditórias (ou opostas) dos transmissores adrenérgicos (p. ex., vasodilatação em alguns leitos vasculares e vasoconstrição em outros; ver Tabela 5-1).

Clonagens moleculares e estudos farmacológicos mais recentes mostraram a existência de múltiplos subtipos de receptores adrenérgicos. A família dos receptores α_1-adrenérgicos é composta por três subtipos, classificados como α_{1A} α_{1B} e α_{1D}.[28,32] Estudos semelhantes demonstraram a existência de múltiplos subtipos dos receptores adrenérgicos α_2 (α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}) e β-adrenérgicos (β_1, β_2, β_3).[10] Empregando técnicas de biologia molecular, atualmente é possível definir a estrutura proteica desses receptores.[37] O receptor β_2 humano é uma proteína composta por 413 aminoácidos, com sete domínios transmembrana (Fig. 1-3). Essa estrutura hepta-helicoidal é uma característica geral de muitos receptores para neurotransmissores localizados na membrana celular. Como muitos desses receptores apresentam diferenças substanciais quanto à distribuição tecidual e à função, atualmente muitas pesquisas visam ao desenvolvimento de fármacos seletivos para subtipos de receptor específicos.[4,28] Tais fármacos eventualmente possuirão maior especificidade de ação em comparação com os agonistas e antagonistas adrenérgicos atualmente utilizados.

Conforme se observa na Tabela 5-1, alguns órgãos expressam apenas um tipo de receptor adrenérgico, enquanto outros possuem vários tipos. Os receptores α_1-adrenérgicos medeiam a contração da musculatura lisa e a secreção glandular, e frequentemente são excitatórios. A função dos receptores α_2 em locais pós-juncionais inclui a regulação de várias funções metabólicas (p. ex., glicogenólise, lipólise e absorção de água)[4] e a contração da musculatura lisa vascular. A norepinefrina inibe a liberação de transmissor atuando em receptores α_2 pré-juncionais. Esse controle por retroalimentação negativa é confirmado pela observação de que os antagonistas destes receptores (p. ex., fentolamina) aumentam a liberação do transmissor em resposta à estimulação do nervo.[33] Sabe-se que os receptores α_2 centrais estão envolvidos na regulação da pressão sanguínea. Apesar de haver algumas exceções importantes, os receptores β_1 estão, em geral, associados a respostas celulares excitatórias, ao passo que os receptores β_2 relacionam-se com relaxamento. Os receptores β_3 estimulam principalmente a lipólise em células gordurosas.

Destino das Catecolaminas

O destino das catecolaminas liberadas e os sistemas responsáveis pelo término de sua ação são bem distintos dos mecanismos rela-

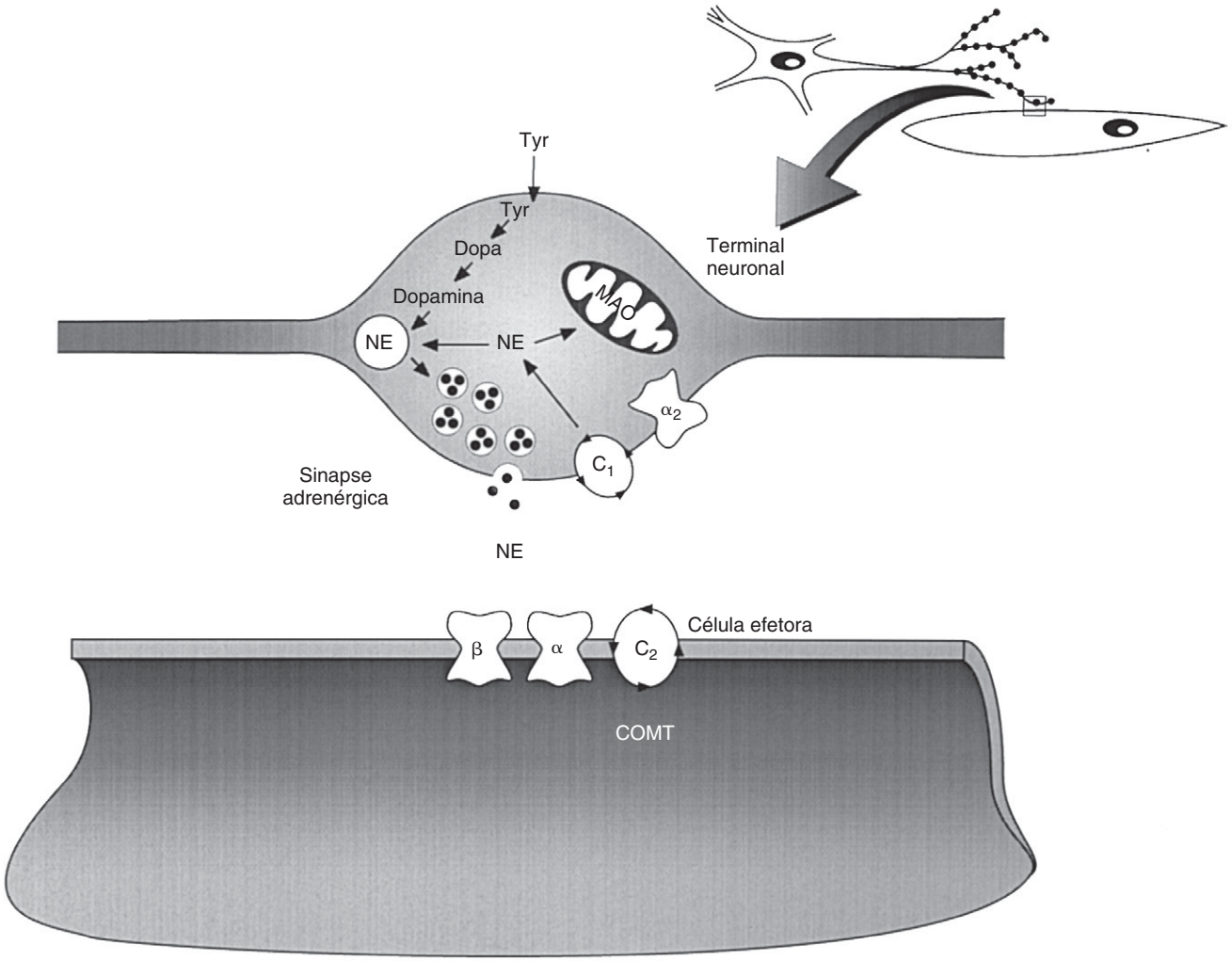


FIGURA **5-5** Neurônio adrenérgico terminal e sua célula efetora. Estão representados os precursores da norepinefrina (*NE*), os locais de síntese e armazenamento da dopamina e da NE, bem como a localização de receptores adrenérgicos pré- e pós-sinápticos (α_2, α e β). São também mostrados os mecanismos enzimáticos (catecol-O-metiltransferase [*COMT*], monoamino-oxidase [*MAO*]) e de captura 1 (C_1) e 2 (C_2), por meio dos quais a ação da NE é encerrada. *Dopa*, diidroxifenilalanina; *Tyr*, tirosina.

tivos aos neurotransmissores nas junções colinérgicas. Nas junções adrenérgicas, a destruição enzimática do neurotransmissor normalmente desempenha um papel irrelevante. A captura do neurotransmissor responde pelo maior contingente de perda do neurotransmissor, sendo que a degradação enzimática e a difusão para fora da junção são responsáveis por apenas um pequeno percentual do total. Como ilustra a Figura 5-5, a captura pode ser neuronal (captura 1) ou extraneuronal (captura 2).[21] A captura 1, também denominada *transportador de norepinefrina*, requer energia e Na^+ extracelular e exibe estereoespecificidade. Anfetaminas, tiramina e levonordefrina (α-metilnorepinefrina) são exemplos de fármacos captados por esse sistema transportador. Entre os inibidores da captura neuronal estão a cocaína e a imipramina. A captura 2, sinônimo de *transportador extraneuronal* ou *transportador de cátions orgânicos 3*, apresenta maior capacidade, porém menor afinidade que a captura 1. Diante de concentrações elevadas de norepinefrina, a captura 2 promove rápida remoção do transmissor. A captura 2 é ocasionalmente descrita como captura insensível à cocaína.

No interior do terminal nervoso também há captura de norepinefrina para dentro das vesículas de armazenamento. Trata-se de um processo ativo, que requer ATP e Mg^{2+}; por meio deste mecanismo, a norepinefrina e outros compostos estruturalmente relacionados (p. ex., alguns vasoconstritores adicionados a soluções de anestésicos locais) terminam entrando nas vesículas. A reserpina é o fármaco mais conhecido por sua capacidade de inibir essa transferência da norepinefrina e de compostos correlatos a partir do citoplasma neuronal para o interior das vesículas de armazenamento.

No "*pool*" citoplasmático, o neurotransmissor está à mercê da ação enzimática da enzima mitocôndrica monoamino-oxidase (MAO), promotora da desaminação da molécula. A MAO encontra-se amplamente distribuída no organismo, principalmente no fígado, nos rins e no cérebro, estando ligada às mitocôndrias dos terminais nervosos adrenérgicos. Constitui a principal enzima intraneuronal relacionada com a degradação da norepinefrina. Certos fármacos são capazes de inibir a MAO e levar ao acúmulo de transmissor na terminação nervosa, e esse efeito tem implicações fisiológicas e terapêuticas. Uma segunda enzima relacionada com a degradação da norepinefrina é a catecol-O-metiltransferase (COMT), amplamente distribuída em muitos tecidos. Trata-se da principal enzima extraneuronal envolvida na inativação metabólica da norepinefrina.

TRANSMISSÃO COLINÉRGICA

Síntese, Liberação e Destino da Acetilcolina

O conceito geral de síntese, armazenamento e remoção de transmissores também se aplica à acetilcolina nas sinapses colinérgicas do SNA. Como ilustrado na Figura 5-4, a conversão da colina

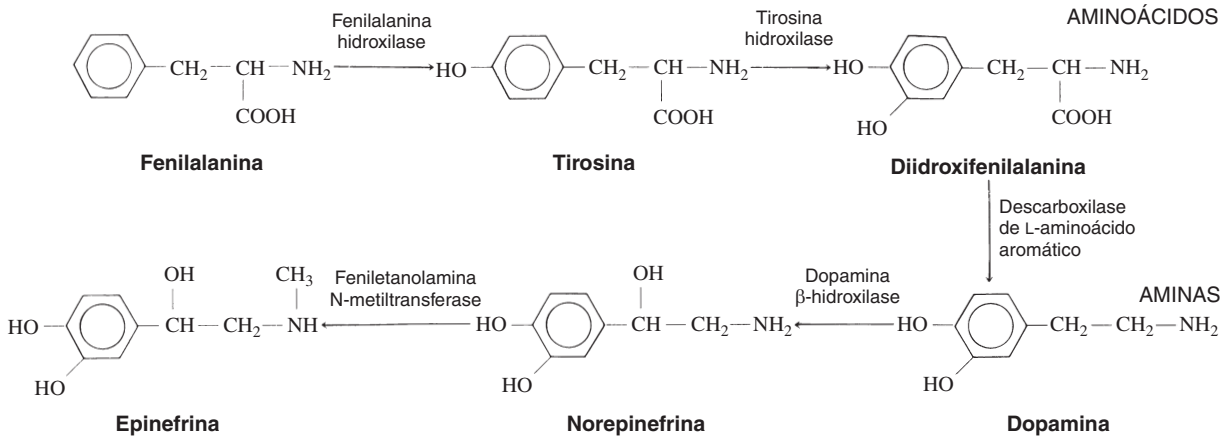


FIGURA **5-6** Biossíntese dos transmissores adrenérgicos. Os aminoácidos que aparecem na linha superior podem atravessar a barreira hematoencefálica, ao contrário das aminas da linha inferior. A conversão de dopamina em norepinefrina ocorre no interior das vesículas de armazenamento nos neurônios adrenérgicos e na medula suprarrenal, enquanto a conversão da norepinefrina em epinefrina ocorre somente nas vesículas de armazenamento na medula suprarrenal e em alguns neurônios do sistema nervoso central. A enzima tirosina hidroxilase é a enzima limitante no processo de síntese de catecolaminas, sendo também um alvo do inibidor enzimático metirosina.

em acetilcolina na terminação nervosa é realizada pela enzima colina acetiltransferase. O cofator mitocôndrico, acetil coenzima A, atua como doador do grupo acetil para a reação. A acetilcolina recém-sintetizada é armazenada em vesículas.[20] As vesículas são transportadas para a membrana pré-sináptica, entram em contato com proteínas de ancoragem especializadas e liberam seu conteúdo por exocitose,[20] conforme descrito anteriormente. A acetilcolina atravessa a fenda sináptica e se liga de modo reversível a receptores pós-sinápticos, que estão em íntimo contato com uma enzima altamente específica, a acetilcolinesterase (AChE). A acetilcolina liga-se à enzima em dois locais primários (Fig. 8-6) e é hidrolisada com liberação de colina e acetato. Esse processo ocorre tão rapidamente que o neurônio pode responder a um novo estímulo em questão de milissegundos. A colina produzida por ação da AChE retorna à terminação nervosa por um mecanismo de transporte, sendo utilizada novamente na síntese de acetilcolina.

Mesmo na ausência total de atividade de AChE, a ação da acetilcolina pode ser rapidamente finalizada pela pseudocolinesterase, uma enzima plasmática inespecífica também conhecida como butirocolinesterase, encontrada em diversos tecidos, inclusive no sangue. Clinicamente, uma subpopulação de pacientes destituída de atividade pseudocolinesterásica plasmática pode apresentar paralisia prolongada quando exposta à ação de relaxantes musculares, como o suxametônio, que é metabolizado principalmente por esta enzima (Cap. 10). A acetilcolina também é removida da fenda sináptica pelo processo de difusão simples.

Receptores Colinérgicos

Assim como ocorre com os receptores adrenérgicos, os receptores de acetilcolina podem ser separados em duas categorias principais: nicotínicos e muscarínicos. A distribuição anatômica e a importância funcional destes receptores foram descritas (Tabela 5-1 e Figs. 5-1 e 5-2). Os receptores nicotínicos fora do SNC localizam-se em neurônios pós-ganglionares nos gânglios autonômicos, em células cromafins na medula suprarrenal e na musculatura esquelética nas junções neuromusculares. Receptores nicotínicos localizados em neurônios pós-ganglionares e na medula suprarrenal são classificados como receptores N_N (neuronais); os receptores N_M (musculares) são encontrados no músculo esquelético em junções neuromusculares. Diferentemente dos receptores adrenérgicos e muscarínicos, os receptores nicotínicos são receptores de canais iônicos constituídos por uma proteína alostérica com quatro tipos de subunidades diferentes — α, β, δ e γ — unidas formando um pentâmero transmembrana.[24] Cada uma das subunidades apresenta uma porção exposta tanto na superfície intra como na extracelular, e o conjunto circunda um canal central. Os locais de reconhecimento da acetilcolina e de outros agonistas, antagonistas colinérgicos e de certas toxinas presentes no veneno de serpentes localizam-se principalmente nas subunidades α.

Os receptores muscarínicos do SNA localizam-se principalmente em células efetoras — musculatura lisa, coração e glândulas secretórias — que são inervadas por neurônios parassimpáticos pós-ganglionares. Estudos de clonagem molecular deduziram a sequência de aminoácidos de cinco subtipos de receptores muscarínicos, classificados como M_1 a M_5.[12] Assim como ocorre com os receptores adrenérgicos, todos os receptores muscarínicos possuem sete domínios transmembrana e exibem a mesma estrutura geral do receptor β_2-adrenérgico representada na Figura 1-3.

TRANSDUÇÃO DE SINAL E SEGUNDOS MENSAGEIROS

A ligação de um neurotransmissor autonômico ao seu receptor, localizado na membrana plasmática na superfície de uma célula-alvo, inicia a cascata de sinalização que altera a atividade fisiológica da célula. A exata resposta desencadeada não depende do neurotransmissor em si, mas do tipo de receptor ativado. Há duas classes gerais de receptores de membrana que interagem com fármacos autonômicos: receptores acoplados a canais iônicos e receptores ligados à proteína G.

Receptores Acoplados a Canais Iônicos

Os receptores acoplados a canais iônicos, também conhecidos como receptores ionóforos, são canais iônicos controlados por ligante que sofrem alterações conformacionais decorrentes da ligação ao receptor, resultando na abertura do canal iônico (Cap. 1). O receptor nicotínico foi o primeiro a ser isolado e purificado a partir do órgão elétrico da enguia, *Electrophorus torpedo*. Por volta de 1984, esse receptor tornou-se o primeiro sobre o qual todas as informações estruturais foram obtidas.[13] O receptor nicotínico é um canal iônico controlado por ligante, cuja ativação causa rápida despolarização da membrana como resultado da entrada de íons carregados positivamente que passam através do canal. Canais iônicos controlados por ligante podem aumentar a permeabilidade da membrana a todos os íons ou, seletivamente, a alguns íons apenas. No caso dos canais de Na^+ ou Ca^{2+} controlados por ligante, a abertura produz um potencial pós-sináptico excitatório, ao passo que nos canais de K^+ ou Cl^- controlados por ligante ocorre gênese de um potencial pós-sináptico inibitório. O potencial pós-sináptico excitatório ativa o neurônio, enquanto o potencial pós-sináptico inibitório inibe a atividade neuronal.

Receptores ligados à proteína G

Os receptores adrenérgicos e muscarínicos pertencem a uma grande família de receptores caracterizados por sua dependência funcional de proteínas G (forma reduzida para proteínas que se ligam ao nucleotídeo guanina) para iniciar a sinalização celular. As proteínas G são heterotrímeros, ou seja, são constituídas por três proteínas diferentes: a subunidade α, que ativa proteínas-alvo (enzimas, canais iônicos) e hidrolisa o trisfosfato de guanosina (GTP) a disfosfato de guanosina (GDP); e as subunidades β e γ, que fixam a proteína G à membrana celular e apresentam propriedades de sinalização bem diferentes daquelas exibidas pela subunidade α.[7,38] As proteínas G são transdutoras de sinal, pois convertem o sinal externo, gerado pela ligação do neurotransmissor, em alteração da função celular. Estudos de clonagem molecular sugerem a existência de muitos tipos diferentes de heterotrímeros de proteínas G, compostos por variedades distintas de subunidades α, β e γ.

Como resultado imediato das ações da proteína G, há produção de moléculas sinalizadoras intracelulares que atuam como "segundos mensageiros" dos neurotransmissores, que são os primeiros mensageiros. A Figura 5-7 ilustra duas das principais vias de segundos mensageiros: a via do 3',5'-adenosina monofosfato cíclico (AMPc) e a via fosfolipídica Ca^{2+}/inositol. Estas duas vias medeiam muitas das ações dos receptores adrenérgicos e muscarínicos acoplados à proteína G.[7,22,41]

Eventos dependentes de proteína G_s

O exemplo ilustrado na Figura 5-6 demonstra que a ativação do receptor adrenérgico β_1 pela norepinefrina induz a associação do receptor a uma proteína G heterotrimérica ligada à membrana, denominada G_s ("s" – do inglês *stimulatory*, "estimulante"). Esta ligação ativa G_s e induz a subunidade α da G_s a trocar o GDP que está ligado a ela por GTP e a dissociar-se do receptor adrenérgico e do par de subunidades βγ. A $G_{\alpha s}$ livre complexada ao GTP é capaz de ligar-se e ativar enzimas efetoras, como a adenilato ciclase, levando à produção de AMPc. O AMPc ativa a proteína quinase A, que fosforila numerosas proteínas-alvo. Esta etapa de fosforilação altera a atividade celular em curso, uma vez que muitas dessas proteínas-alvo podem ser tanto enzimas como canais iônicos. A proteína quinase A pode ativar a enzima glicogênio fosforilase, induzindo aumento da quebra de glicogênio e liberação de glicose. Outras respostas associadas ao aumento da síntese de AMPc são o relaxamento da musculatura lisa vascular, aumento da força contrátil do miocárdio e secreção de amilase e outras proteínas pelas glândulas salivares.[9,32,34] Além dos receptores β, muitos outros receptores ativam a via do AMPc, entre os quais os receptores de dopamina D_1 e D_5, receptores 5-HT_4, receptores de histamina H_2, receptores de adenosina A_2 e certos receptores de peptídeos e prostanoides.[38,39] Esses receptores são discutidos em outros capítulos.

A hidrólise do GTP ligado pela $G_{\alpha s}$ leva à inativação da subunidade. A $G_{\alpha s}$, complexada ao GDP, reassocia-se agora às subunidades β e γ. O heterotrímero pode, então, ser reativado por um estímulo adequado. A toxina colérica bloqueia a capacidade da $G_{\alpha s}$ de hidrolisar o GTP. Assim, a $G_{\alpha s}$ permanece ativa e contribui para os sinais e sintomas observados no cólera. O AMPc formado é degradado por ação de uma segunda enzima, a fosfodiesterase de AMPc. A inibição desta enzima bloqueia a quebra do AMPc e acentua a resposta adrenérgica. Pelo menos *in vitro*[2] a cafeína e as metilxantinas correlatas são inibidores efetivos da fosfodiesterase. Uma forma particular de fosfodiesterase de AMPc é o local de ação da inamrinona e da milrinona, agentes utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (Cap. 25).

O sistema da proteína G amplifica enormemente a resposta biológica a um fármaco ou um neurotransmissor. Por causa do elevado grau de amplificação de sinal, a estimulação de apenas uma pequena proporção do total de receptores é o bastante para desencadear uma resposta biológica máxima. Estima-se que a ligação de apenas 1% dos receptores de insulina pode induzir taxas máximas de glicogenólise nos hepatócitos. A amplificação da resposta biológica pelos sistemas de segundos mensageiros pode contribuir para o fenômeno de "receptores de reserva" descrito no Capítulo 1, no qual respostas máximas são observadas após a ativação de apenas uma fração dos receptores disponíveis.

Eventos dependentes de proteína G_i

Podem manifestar-se diferentes respostas biológicas quando subunidades distintas de proteína G_α são ativadas pelos receptores. A estimulação de receptores adrenérgicos α_2 (Fig. 5-7) leva à liberação de $G_{\alpha i}$ ("i" significando "inibição"). A $G_{\alpha i}$ inibe a adenilato

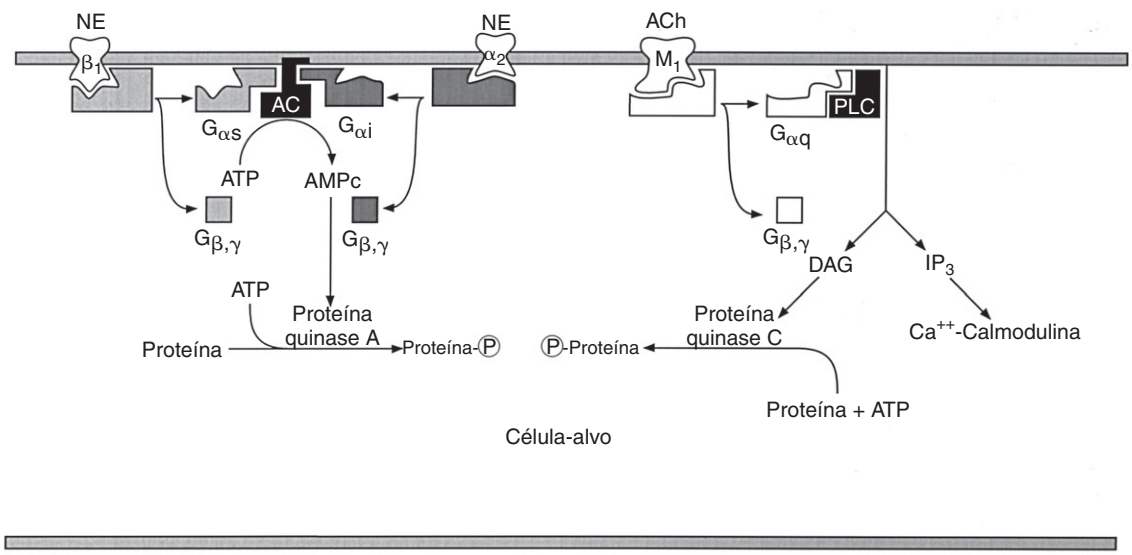


FIGURA **5-7** Locais de ação de primeiros mensageiros, tais como norepinefrina (*NE*) e acetilcolina (*ACh*), e o papel que exercem na regulação da formação de segundos mensageiros em células-alvo. A ligação do agonista ao seu receptor (neste exemplo, adrenérgicos β_1 ou α_2, ou muscarínico M_1) leva à liberação da subunidade α da proteína G associada ($G_{\alpha s}$, $G_{\alpha i}$ ou $G_{\alpha q}$). A $G_{\alpha s}$ ativa a adenilato ciclase (*AC*), levando à produção de AMPc. Níveis elevados de AMPc ativam a proteína quinase A, que catalisa a fosforilação de numerosas proteínas-alvo. A $G_{\alpha i}$ inibe a AC, levando à redução dos níveis de AMPc. A ativação de $G_{\alpha q}$ via receptor leva à estimulação da enzima fosfolipase C (*PLC*). A PLC catalisa a hidrólise de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato na membrana celular, resultando na produção de diacilglicerol (*DAG*) e inositol 1,4,5-trisfosfato (*IP_3*). O DAG ativa a proteína quinase C, que catalisa a fosforilação de numerosas proteínas-alvo. O IP_3 aumenta a liberação intracelular de Ca^{2+} a partir de locais de armazenamento intracelulares, resultando na ativação de calmodulina e outros eventos dependentes de Ca^{2+}.

ciclase e causa diminuição da concentração de AMPc.[23] Outros receptores que atuam reduzindo os níveis de AMPc são os receptores de adenosina A_1, receptores de dopamina D_2, receptores de 5-HT_1, receptores $GABA_B$, receptores muscarínicos M_2 e M_4, além de alguns receptores de glutamato, opioides e outros peptídeos.[39] Ainda, certas toxinas, como a toxina pertussis, inativam a $G_{\alpha i}$ e a impedem de inibir a adenilato ciclase, fato que aumenta a concentração de AMPc e contribui com muitos dos sinais e sintomas da coqueluche.

Eventos dependentes de proteína G_q

A $G_{\alpha q}$, uma terceira subunidade G_α importante nas respostas do SNA, ativa a via fosfolipídica Ca^{2+}/inositol. No exemplo da Figura 5-7, a estimulação do receptor muscarínico M_1 pela acetilcolina induz a liberação de $G_{\alpha q}$ das suas subunidades β e γ associadas. A $G_{\alpha q}$ ativa a enzima fosfolipase C, responsável pela hidrólise de fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP_2), um fosfolipídeo secundário encontrado na superfície citoplasmática da membrana celular. A hidrólise do PIP_2 gera dois produtos biologicamente ativos: diacilglicerol (DAG) e inositol 1,4,5-trisfosfato (IP_3). O DAG estimula a enzima proteína quinase C, que fosforila proteínas-alvo que, em geral, são outras enzimas ou canais iônicos. Além disso, a própria DAG pode ser hidrolisada e gerar prostanoides, resultando na ativação de respostas celulares adicionais. O IP_3 libera Ca^{2+} a partir de locais de ligação intracelulares, levando a uma maior ativação da proteína quinase C e induzindo outras respostas biológicas, incluindo ativação de eventos mediados pela calmodulina.

Os receptores α_1 ativam o sistema de segundos mensageiros relacionado com $G_{\alpha q}$–Ca^{2+}, DAG, e IP_3. Outros receptores que ativam esse mesmo sistema são os de histamina H_1, muscarínicos M_1 e M_3, de leucotrienos, vários receptores 5-HT_2 e certos receptores de glutamato e de peptídeos como angiotensina, bradicinina, colecistoquinina e substância P.[38,39]

Sistemas adicionais de segundos mensageiros

Existem outros sistemas de segundos mensageiros além dos já mencionados. Atualmente está sendo intensamente investigado o papel de 3',5'-guanosina monofosfato cíclico, Ca^{2+}, calmodulina, óxido nítrico, prostanoides, peptídeos e outros mediadores da função celular.

TRANSMISSÃO DOPAMINÉRGICA

Os receptores para dopamina são encontrados fora do SNC, nos rins (onde sua ativação induz vasodilatação), no leito vascular mesentérico, nos vasos sanguíneos coronarianos e na musculatura lisa de estruturas vasculares e não vasculares. A descoberta dos receptores periféricos de dopamina conduziu à utilização da dopamina em diversas situações clínicas, como no tratamento do choque cardiogênico e na insuficiência renal, em que atua aumentando a contratilidade cardíaca (por meio da estimulação de receptores β_1-adrenérgicos) e o fluxo sanguíneo renal sem causar efeitos vasodrepressores sistêmicos marcantes.[17] A existência de nervos dopaminérgicos no sistema nervoso periférico não está tão bem estabelecida; uma localização onde a dopamina pode ser um neurotransmissor é o trato gastrintestinal. O possível papel da dopamina na transmissão ganglionar simpática é destacado no Capítulo 10. A maioria das evidências obtidas até agora indica que a dopamina é sintetizada, armazenada, liberada e capturada de modo idêntico à norepinefrina.[17] Estudos de clonagem molecular apontam a existência de cinco subtipos de receptores dopaminérgicos (D_1 a D_5), sendo que todos se assemelham aos receptores adrenérgicos quanto à estrutura geral e utilizam sistemas de segundos mensageiros mediados pela proteína G.[38]

TRANSMISSÃO PURINÉRGICA

Vem sendo acumulado um número crescente de evidências indicativas da existência de nervos não colinérgicos e não adrenérgicos, denominados purinérgicos. Esses nervos são encontrados no trato gastrintestinal de todos os vertebrados e em certas áreas do SNC, em leitos vasculares, e em pulmões, traqueia e bexiga.[8] O ATP é estocado no interior de vesículas em terminações de neurônios purinérgicos e, quando liberado, ativa diretamente receptores purinérgicos do tipo P2, ou é degradado dando origem a adenosina, que ativa receptores P1 ou receptores de adenosina. Existem quatro tipos de receptores de adenosina (A_1, A_{2A}, A_{2B}, A_3), os quais estão associados à $G_{\alpha s}$ ou $G_{\alpha i}$, e dois grupos principais de receptores P2 ($P2X_{1\text{-}7}$ e $P2Y_{1,2,4,6,11\text{–}14}$), que são canais iônicos controlados por ligante (P2X) ou receptores acoplados à proteína G (P2Y).[8,29] A demonstração de que a adenosina e os seus nucleotídeos inibem a liberação de norepinefrina de neurônios adrenérgicos levou à hipótese de que as purinas podem atuar como neuromoduladores, regulando a liberação de norepinefrina por meio de um mecanismo de retroalimentação.[35] O ATP também pode atuar como neurotransmissor ou cotransmissor juntamente com a norepinefrina e a acetilcolina (Fig. 5-8).

TRANSMISSÃO PEPTÍDICA E COLIBERAÇÃO DE NEUROTRANSMISSORES

Certos neurônios liberam mais de um neurotransmissor, como norepinefrina com ATP, por exemplo. Frequentemente, a coliberação é automática, uma vez que ambas as substâncias são encontradas na mesma vesícula de armazenamento. A liberação simultânea também é possível ainda que os transmissores estejam armazenados separadamente. Nos últimos anos tem-se tornado cada vez mais claro que vários peptídeos são coliberados com os transmissores clássicos do SNA por ambos os mecanismos.

Acredita-se que, quando há coliberação, as duas substâncias podem desempenhar funções discretamente diferentes, com uma delas atuando como neurotransmissor e a outra como neuromodulador, ou é também possível que atuem de modo cooperativo como transmissores para desencadear determinada resposta fisiológica. Os neurônios colinérgicos presentes na glândula submandibular do gato contêm e liberam peptídeo intestinal vasoativo, um transmissor que potencializa a secreção salivar induzida pela acetilcolina, possivelmente por meio do aumento da ligação da acetilcolina a seu receptor.[25] De modo semelhante, o neuropeptídeo Y aumenta a vasoconstrição agindo diretamente em vasos e potencializando os efeitos da norepinefrina (Fig. 5-8).[18] O reconhecimento da existência de múltiplos peptídeos neurotransmissores que afetam o SNA oferece novos alvos para o desenvolvimento de fármacos.

CONTROLE CENTRAL DA FUNÇÃO AUTONÔMICA

Virtualmente todos os níveis do SNC contribuem significativamente para a regulação do SNA; inclui-se também a medula espinal e o tronco cerebral, onde ocorre a integração dos reflexos reguladores da pressão sanguínea, bem como os centros mais altos no hipotálamo, sistema límbico e córtex cerebral, que integram respostas autonômicas altamente complexas envolvendo comportamento, reprodução e estados emocionais. A descoberta de que os benzodiazepínicos reduzem as respostas simpáticas à cirurgia oral (Fig. 5-3) destaca o papel do SNC na iniciação e coordenação das respostas simpáticas ao estresse. É bem conhecida a localização no SNC dos centros que regulam diretamente funções como pressão sanguínea, respiração, micção e sudorese. O SNA modula a atividade de tais centros por meio do hipotálamo, cujo papel é essencial na integração das respostas a alterações de temperatura, estados emocionais e padrões de atividade sexual e reprodutiva, e todas essas respostas envolvem integração com os sistemas nervosos endócrino, autonômico e somático. Em experimentos de estimulação, demonstrou-se que o sistema límbico provoca alterações na pressão sanguínea, na atividade sexual, nas respostas de ira, além de inúmeras outras reações características da estimulação do SNA. Acredita-se que o sistema límbico desempenha papel importante nos padrões de atividade sexual e nos estados de raiva

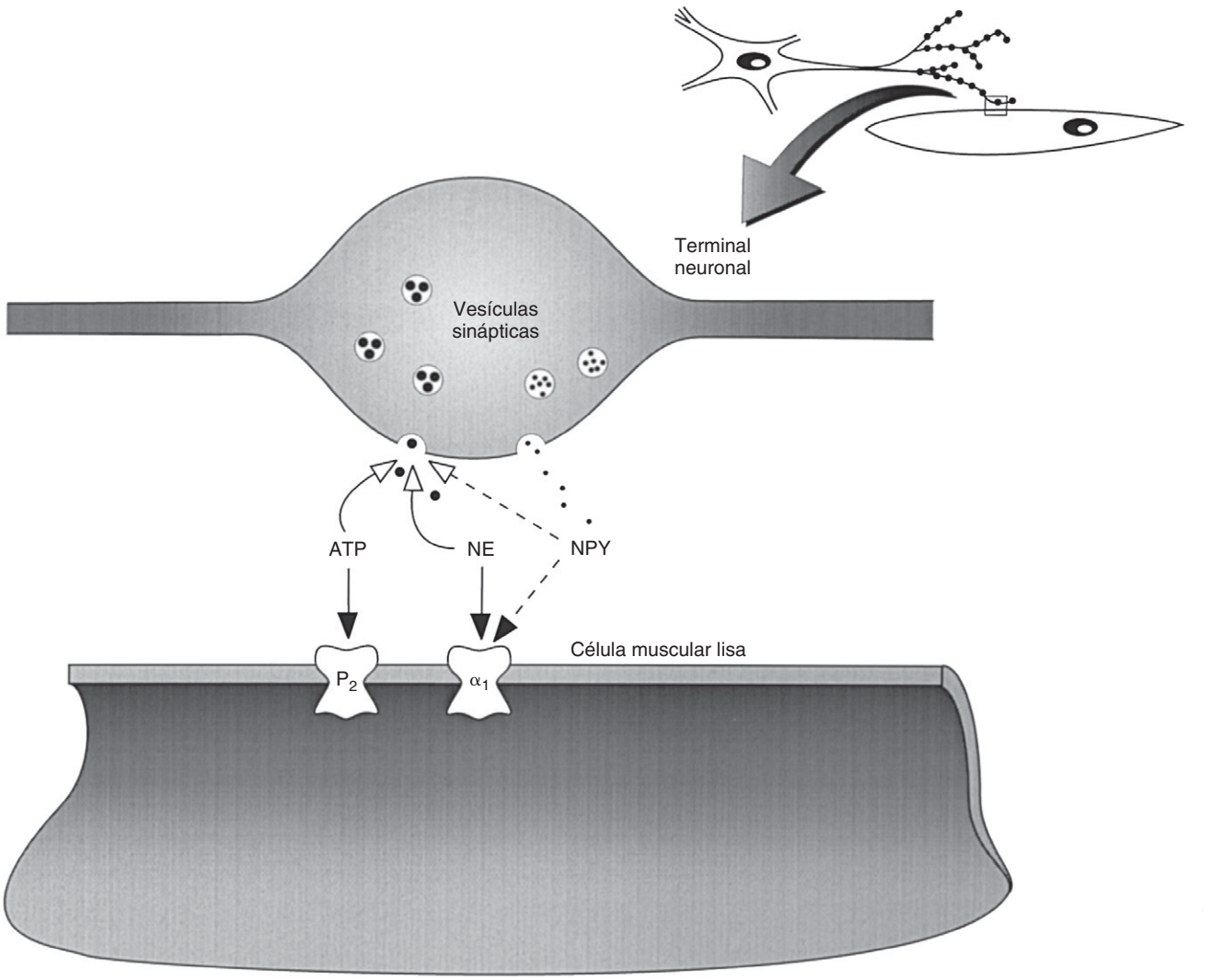


FIGURA **5-8** Coliberação de neurotransmissores e neuromoduladores. A norepinefrina (*NE*) e o ATP, armazenados nas mesmas vesículas, são liberados juntos a partir da varicosidade do neurônio simpático e estimulam (*setas cheias*) seus respectivos receptores, α_1 e P_2, na musculatura lisa. O neuropeptídeo Y (*NPY*), armazenado em vesículas independentes, também é liberado durante a estimulação do nervo simpático. Nessa situação, o NPY atua como neuromodulador (*setas tracejadas*), aumentando a atividade da NE. Os três agentes inibem liberação de NE adicional (*pontas de setas vazias*) por meio de efeito sobre receptores pré-juncionais (não representados).

e medo, sendo que tais efeitos podem sobrepor-se aos efeitos exercidos pelo hipotálamo. O cerebelo e o córtex cerebral também contribuem para os padrões da atividade autonômica, embora sua importância seja inferior à do hipotálamo (Cap. 11).

LOCAIS ESPECÍFICOS E MECANISMOS DE AÇÃO DOS FÁRMACOS AUTONÔMICOS

Mostramos neste capítulo que a neurotransmissão no SNA — e a função normal de suas duas divisões — depende de muitas etapas integradas, incluindo a síntese, liberação, ligação a receptores e destruição dos transmissores por enzimas altamente específicas ou sua recaptura e reutilização na terminação nervosa. A explosão do conhecimento sobre as funções do SNA em níveis neuronal e molecular foi acompanhada pela descoberta e pelo desenvolvimento de fármacos que interferem em uma ou mais etapas dos complexos processos descritos nas seções anteriores sobre transmissão colinérgica e adrenérgica.

Alguns destes fármacos e seus mecanismos e locais específicos de ação estão listados na Tabela 5-2. Sua farmacologia é descrita em capítulos próprios ao longo deste livro. O conhecimento funcional do SNA e de seu papel na função normal de vários órgãos permite prever os efeitos produzidos por um dado fármaco com mecanismo de ação conhecido. Se um fármaco (p. ex., reserpina) impede a transferência da norepinefrina existente no citoplasma do neurônio para o interior das vesículas de armazenamento, é razoável esperar que a norepinefrina captada na junção neuroefetora permaneça no citoplasma. Neste local, então, estará sujeita a degradação por ação da MAO e, após algum tempo (relativamente curto), suas reservas serão diminuídas, de modo que haverá depleção de norepinefrina em todas as terminações nervosas adrenérgicas do organismo. Atualmente é possível prever que a depleção de norepinefrina ao longo do sistema nervoso simpático deixará o animal exposto exclusivamente ao controle sem oposição do sistema nervoso parassimpático. As pupilas estarão contraídas, haverá hipotensão postural e a motilidade e a secreção gastrintestinais estarão aumentadas. O conhecimento dos mecanismos de ação dos fármacos autonômicos é importante para compreender os efeitos e os usos terapêuticos de vários tipos de fármacos autonômicos.

TABELA **5-2**

Mecanismos de Ação de Fármacos Representativos que Afetam o Sistema Nervoso Autônomo

	LOCAL DE AÇÃO	
MECANISMO DE AÇÃO	**SINAPSES COLINÉRGICAS**	**SINAPSES ADRENÉRGICAS**
Interfere na síntese do transmissor	Hemicolínio	Metirosina
Provoca a formação de "falso" transmissor	—	Metildopa
Impede a liberação de transmissor	Toxina botulínica	Guanetidina
Impede a recaptura de transmissor	—	Imipramina, cocaína
Impede a incorporação do transmissor em vesículas de armazenamento	Vesamicol	Reserpina
Induz a liberação de transmissor	Carbacol	Tiramina, anfetamina
Ativa receptor pós-juncional	Muscarínicos: ésteres de colina, alcaloides colinomiméticos; nicotínico: nicotina	Receptor α_1: fenilefrina; receptor α_2: clonidina; receptores β_1 e β_2: isoproterenol; receptor β_2: albuterol
Bloqueia o acesso do transmissor ao receptor	Muscarínico: atropina; nicotínicos: tubocurarina, trimetafana	Receptores α_1 e α_2: fentolamina; receptor α_1: prazosina; receptor α_2: ioimbina; receptores β_1 e β_2: propranolol; receptor β_1: metoprolol
Inibe a degradação enzimática do transmissor	Inibidores de acetilcolinesterase (fisostigmina, isoflurofato[i])	Inibidores de MAO (tranilcipromina, selegilina); inibidores de COMT (entacapone, tolcapone)

COMT, Catecol-O-metiltransferase; *MAO*, monoamino-oxidase.
[i]Nota da Revisão Científica: isoflurofato ou di-isopropilfluorofosfato (DFP). Nenhuma destas denominações faz parte da lista DCB em vigor.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahlquist RP: A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 153:586-600, 1948.
2. Andersson R: Cyclic AMP as a mediator of the relaxing action of papaverine, nitroglycerine, diazoxide, and hydralazine in intestinal and vascular smooth muscle. *Acta Pharmacol Toxicol* 32:321-336, 1973.
3. Axelrod J: Purification and properties of phenylethanolamine-N-methyl-transferase. *J Biol Chem* 237:1657-1660, 1962.
4. Berlan M, Montastruc JL, Lafontan M: Pharmacological prospects for α_2-adrenoreceptor antagonist therapy. *Trends Pharmacol Sci* 13:277-282, 1992.
5. Berthelsen S, Pettinger WA: A functional basis for classification of α-adrenergic receptors. *Life Sci* 21:595-606, 1977.
6. Bevan JA: Some functional consequences of variation in adrenergic synaptic cleft width and on nerve density and distribution. *Fed Proc* 36:2439-2443, 1978.
7. Birnbaumer L: G proteins in signal transduction. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 30:675-705, 1990.
8. Burnstock G: Physiology and pathophysiology of purinergic neurotransmission. *Physiol Rev* 87:659-797, 2007.
9. Butcher FR: The role of calcium and cyclic nucleotides in α-amylase release from slices of rat parotid: studies with the divalent cation ionophore A-23187. *Metabolism* 24:409-418, 1975.
10. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, et al: International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 46:121-136, 1994.
11. Cannon WB: Bodily changes in pain, hunger, fear, and rage, ed 2, New York, 1929, Appleton-Century.
12. Caulfield MP, Birdsall JM: International union of pharmacology. XVII. Classification of muscarinic acetylcholine receptors. *Pharmacol Rev* 50:279-290, 1998.
13. Changeux J-P, Devillers-Thiery A, Cemouilli P: Acetylcholine receptor: an allosteric protein. *Science* 225:1335-1345, 1984.
14. DeLorenzo RJ, Freedman SD, Yohe WB, et al: Stimulation of Ca^2-dependent neurotransmitter release and presynaptic nerve terminal protein phosphorylation by calmodulin and a calmodulin-like protein isolated from synaptic vesicles. *Proc Natl Acad Sci U S A* 76:1838-1842, 1979.
15. Dionne RA, Goldstein DS, Wirdzek PJ: Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. *Anesth Analg* 63:640-646, 1984.
16. Fitzgerald M: The course and termination of primary afferent fibres. In Wall P, Melzack R, editors: *Textbook of pain*, New York, 1984, Churchill Livingstone.
17. Goldberg LI, Hsieh Y-Y, Resnekov L: Newer catecholamines for treatment of heart failure and shock: an update on dopamine and a first look at dobutamine. *Prog Cardiovasc Dis* 19:327-340, 1977.
18. Han C, Abel PW: Neuropeptide Y potentiates contraction and inhibits relaxation of rabbit coronary arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 9:675-681, 1987.
19. Hargreaves KM, Dionne RA, Mueller GP, et al: Naloxone, fentanyl, and diazepam modify plasma β-endorphin levels during surgery. *Clin Pharmacol Ther* 40:165-171, 1986.
20. Hubbard JI, Kwanbumbumpen S: Evidence for the vesicle hypothesis. *J Physiol (London)* 194:407-420, 1968.
21. Iversen LL: Catecholamine uptake processes. *Br Med Bull* 29:130-135, 1973.
22. Kobilka B: Adrenergic receptors as models for G protein-coupled receptors. *Annu Rev Neurosci* 15:87-114, 1992.
23. Limbird LE: α_2-Adrenergic systems: models for exploring hormonal inhibition of adenylate cyclase. *Trends Pharmacol Sci* 4:135-138, 1983.
24. Lukas RJ, Changeux J-P, le Novère N, et al: International Union of Pharmacology. XX. Current status of the nomenclature for nicotinic acetylcholine receptors and their subunits. *Pharmacol Rev* 51:379-401, 1999.
25. Lundberg JM, Hedlund B, Bartfai T: Vasoactive intestinal polypeptide enhances muscarinic ligand binding in cat submandibular salivary gland. *Nature* 295:147-149, 1982.
26. Matteoli M, DeCamilli P: Molecular mechanisms in neurotransmitter release. *Curr Opin Neurobiol* 1:91-97, 1991.
27. Mueller RA, Thoenen H, Axelrod J: Increase in tyrosine hydroxylase activity after reserpine administration. *J Pharmacol Exp Ther* 169:74-79, 1969.
28. Piascik MT, Perez DM: α_1-Adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther* 298:403-410, 2001.
29. Ralevic V, Burnstock G: Receptors for purines and pyrimidines. *Pharmacol Rev* 50:413-492, 1998.
30. Randich A, Maixner W: [D-Ala2]-methionine enkephalinamide reflexively induces antinociception by activating vagal afferents. *Pharmacol Biochem Behav* 21:441-448, 1984.
31. Robitaille R, Adler EM, Charlton MP: Strategic location of calcium channels at transmitter release sites of frog neuromuscular synapses. *Neuron* 5:773-779, 1990.
32. Schramm M, Selinger Z: The functions of cyclic AMP and calcium as alternative second messengers in parotid gland and pancreas. *J Cyclic Nucleotide Res* 1:181-192, 1975.
33. Starke K: Regulation of noradrenaline release by presynaptic receptor systems. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 77:1-24, 1977.
34. Sutherland EW, Robison GA, Butcher RW: Some aspects of the biological role of adenosine 3′,5′-monophosphate (cyclic AMP). *Circulation* 37:279-306, 1968.
35. Todorov LD, Bjur RA, Westfall DP: Inhibitory and facilitatory effects of purines on transmitter release from sympathetic nerves. *J Pharmacol Exp Ther* 268:985-989, 1994.
36. Trimble WS, Linial M, Scheller RH: Cellular and molecular biology of the presynaptic nerve terminal. *Annu Rev Neurosci* 14:93-122, 1991.

37. Venter JC, Fraser CM: The structure of α- and β-adrenergic receptors. *Trends Pharmacol Sci* 4:256-258, 1983.
38. Watson S, Arkinstall S: The G-protein linked receptor factsbook, London, 1994, Academic Press.
39. Watson S, Girdlestone D: 1994 receptor and ion channel nomenclature supplement. *Trends Pharmacol Sci* 15(Suppl):1-51, 1994.
40. Weiner N, Clotier G, Bjur R, et al: Modification of norepinephrine synthesis in intact tissue by drugs and during short-term adrenergic nerve stimulation. *Pharmacol Rev* 24:203-221, 1972.
41. Yuen PS, Garbers DL: Guanylyl cyclase-linked receptors. *Annu Rev Neurosci* 15:193-225, 1992.
42. Zhong H, Minneman KP: α_1-Adrenoceptor subtypes. *Eur J Pharmacol* 375:261-276, 1999.

BIBLIOGRAFIA

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular biology of the cell, ed 4, New York, 2002, Garland Publishing.
Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: The biochemical basis of neuropharmacology, ed 8, New York, 2003, Oxford University Press.
Kalsner S, editor: *Trends in autonomic pharmacology*, vol 2, Baltimore, 1982, Urban & Schwarzenberg.
Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of neural science, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC: Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience, New York, 2001, McGraw-Hill.
Westfall TC, Westfall DP: Neurotransmission: the autonomic and somatic motor nervous systems. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.

CAPÍTULO 6

Agonistas Adrenérgicos

YAPING TU, MICHAEL T. PIASCIK E PETER W. ABEL

As catecolaminas endógenas norepinefrina, epinefrina e dopamina formam uma classe importante de neurotransmissores e hormônios. Ao ativar os receptores adrenérgicos, essas substâncias químicas medeiam diversas funções na periferia e no sistema nervoso central (SNC). Esses e outros agonistas adrenérgicos representam um grupo importante de fármacos que possuem amplo espectro de ações. Os agentes adrenérgicos são também denominados *fármacos simpatomiméticos*, pois mimetizam os efeitos provocados pela estimulação do sistema nervoso simpático. Esses compostos possuem diversos usos terapêuticos: como vasoconstritores em soluções anestésicas locais e para hemostasia; como descongestionantes em preparações nasais e oftálmicas; como agentes vasopressores para manter a pressão arterial em alguns tipos de choque; e como broncodilatadores em crises asmáticas e em reações alérgicas, incluindo anafilaxia. Os agonistas adrenérgicos de ação central são utilizados no tratamento de hipertensão essencial, narcolepsia e distúrbio do déficit de atenção/hiperatividade.

HISTÓRIA

O primeiro estudo registrado de um agente adrenérgico culminou no isolamento, em 1887, da efedrina a partir da erva *ma huang*, que foi cultivada e utilizada na China durante séculos. Ao mesmo tempo, outros pesquisadores estavam preparando extratos de todos os órgãos do organismo na tentativa de descobrir novos hormônios. Estudos realizados por Oliver e Schafer no início da década de 1890 identificaram uma potente substância vasopressora em extratos da glândula suprarrenal. O agente ativo, a epinefrina, foi logo isolado por Abel, e preparado para ser comercializado nos Estados Unidos sob o nome de Adrenalin. Por volta de 1905, ela foi sintetizada e foi incorporada aos anestésicos locais. Nesse mesmo ano, um artigo foi publicado com os resultados da mistura de procaína com epinefrina para obter-se anestesia no tratamento odontológico.[3] A anfetamina foi sintetizada no ano de 1887, começou a ser comercializada na década de 1930 e se tornou uma droga de abuso amplamente consumida na metade da década de 1950. Logo se reconheceu a natureza viciante da anfetamina, o que levou à sua designação como uma droga com alto potencial de abuso em 1970. Recentemente, preocupações sobre os possíveis efeitos adversos cardiovasculares de vários fármacos simpatomiméticos fizeram com que a U.S. Food and Drug Administration passasse a regular cada vez mais seu uso como anorexígenos, descongestionantes nasais e antigripais. Em 2004, a venda de *ma huang* como suplemento dietético foi banida.

CLASSIFICAÇÃO DOS FÁRMACOS ADRENÉRGICOS E SEUS RECEPTORES

Desde a identificação da norepinefrina como o neurotransmissor das junções neuroefetoras adrenérgicas e da epinefrina e norepinefrina como os dois agentes adrenérgicos liberados pela medula suprarrenal, diversos agonistas com atividade adrenérgica foram desenvolvidos. Os agonistas adrenérgicos de ação direta ligam-se diretamente aos receptores adrenérgicos, ativando-os de modo a produzirem seus efeitos. Os agonistas de ação indireta exercem seus efeitos aumentando a quantidade de norepinefrina disponível para estimular os receptores adrenérgicos. Embora os agonistas de ação indireta possam agir por diversos mecanismos diferentes, o mais comum é por liberação do neurotransmissor norepinefrina dos terminais nervosos simpáticos. Os agonistas adrenérgicos de ação mista possuem mecanismos de ação direto e indireto. Uma característica comum de todos esses fármacos é que seus efeitos são mediados pela ativação de receptores adrenérgicos.

Os receptores adrenérgicos são classificados em três tipos principais: α_1-, α_2-, e β-adrenérgicos. Mais recentemente, vários outros subtipos de receptor (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}; α_{2A}, α_{2B}; β_1, β_2, β_3) foram descobertos com recursos de clonagem molecular e técnicas farmacológicas.[4,20,36,43] Vários receptores de dopamina também foram identificados (D_1, D_2, D_3, D_4, D_5).[15,45] Esses subtipos de receptor são distinguidos por diferenças em suas sequências de aminoácidos, determinadas por experimentos de clonagem genética,[4,45] e pela afinidade por fármacos seletivos para subtipos de receptores. Muitos agonistas adrenérgicos ativam mais de um tipo dos principais receptores adrenérgicos. Em contraste, alguns agonistas ativam seletivamente receptores α, outros ativam receptores β, e outros são seletivos para um determinado subtipo de receptor adrenérgico (p. ex., β_1 ou β_2). Da mesma forma, como discutido no Capítulo 7, há antagonistas para os diversos receptores adrenérgicos, alguns dos quais são seletivos a um tipo ou subtipo de receptor, e outros, não seletivos. O desenvolvimento de agonistas e antagonistas seletivos a um determinado receptor ainda é uma área ativa de pesquisa.[33,37,40,43]

Embora a maioria dos agonistas adrenérgicos tenha importantes ações periféricas que fundamentam as suas aplicações terapêuticas, alguns desses fármacos têm ações importantes no SNC. Fármacos adrenérgicos, como a anfetamina e a efedrina, são capazes de causar estimulação dos receptores adrenérgicos no SNC. Alguns fármacos foram desenvolvidos, entre os quais o agente anti-hipertensivo clonidina, com ação principal sobre receptores α_2 no SNC, cuja estimulação resulta em diminuição da atividade simpática cerebral.

QUÍMICA E RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE

As estruturas químicas das três aminas adrenérgicas endógenas – dopamina, norepinefrina e epinefrina – estão ilustradas na Figura 6-1. Esses compostos são sintetizados sequencialmente nos terminais nervosos adrenérgicos e nas células cromafins da medula suprarrenal (Cap. 5). Esses três agentes, todos derivados da tirosina, também são denominados *catecolaminas*, pois são derivados catecólicos da feniletilamina.

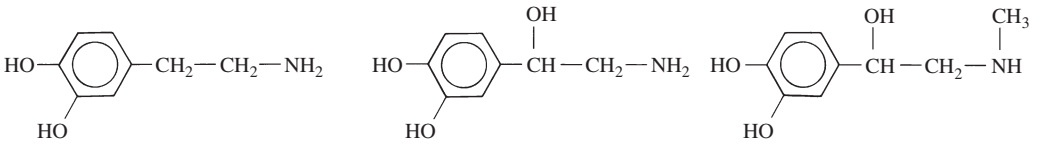


FIGURA **6-1** Estruturas químicas de três agonistas adrenérgicos de ocorrência natural.

A Tabela 6-1 lista alguns agonistas adrenérgicos atualmente em uso e ilustra algumas das principais alterações da atividade biológica decorrentes de modificações estruturais. As seguintes conclusões sobre a relação entre estrutura e atividade podem ser estabelecidas:

1. Os agonistas de ação direta (agonistas que se ligam aos receptores adrenérgicos) geralmente precisam de um grupo hidroxila nas posições 3 e 4 do anel aromático, além de um grupo hidroxila no átomo de carbono-β da cadeia lateral para estimulação máxima dos receptores α e β. Acredita-se que os dois grupos hidroxila do anel formem pontes de hidrogênio com os resíduos serina na quinta região transmembrana do receptor.[46]
2. Os agonistas de ação indireta (agonistas que provocam liberação de norepinefrina) não possuem um grupo β-hidroxila com apenas um (ou nenhum) grupo hidroxila no anel. Os agentes que não possuem substituições hidroxila podem atravessar a barreira hematencefálica mais facilmente e exercer efeitos importantes no SNC.
3. Os agonistas de ação mista (agonistas que possuem as duas ações anteriormente descritas) geralmente possuem um grupo hidroxila-β e um único grupo hidroxila no anel.
4. A dopamina, que não possui o grupo hidroxila no carbono β existente nas outras catecolaminas endógenas, estimula os receptores de dopamina, além dos receptores α_1 e β_1. A administração sistêmica de baixas concentrações de dopamina estimula seletivamente os receptores D_1.
5. Pequenas modificações na estrutura química podem resultar em diferenças significativas na farmacodinâmica. Os agentes terapêuticos podem ser projetados de forma a provocar respostas específicas por ação seletiva sobre subtipos de receptores.[33] Outras modificações estruturais resultam em diferenças farmacocinéticas. A substituição metil no carbono α faz com que compostos ativos administrados por via oral possam resistir à destruição enzimática pela monoamino-oxidase (MAO) no estômago e intestino delgado.
6. À medida que o peso molecular do substituinte alquila no nitrogênio aumenta, a afinidade do fármaco pelo receptor β_2-adrenérgico também aumenta. A afinidade da norepinefrina, sem substituição alquila, é muito maior por receptores α do que por receptores β_2-adrenérgicos; a afinidade da epinefrina, com um grupamento metila, é similar por receptores α– e β_2-adrenérgicos; e a afinidade da isoprenalina[i], portadora de um grupo isopropila, é muito maior por receptores β_2 que por receptores α. Esses três fármacos possuem efeitos significativos sobre receptores β_1-adrenérgicos. Alterações na posição dos grupos hidroxila oo anel (para as posições 3 e 5, ou um único grupo hidroxila na posição 4) leva a compostos com afinidade seletiva pelo receptor β_2-adrenérgico (p. ex., terbutalina e ritodrina).
7. Além das modificações estruturais, muitos dos compostos listados existem como isômeros ópticos. Substituições no átomo de carbono α ou no carbono β do núcleo feniletilamina produz pares estereoisoméricos. A substituição levorrotatória no carbono β aumenta os efeitos em receptores adrenérgicos. A substituição dextrorrotatória no carbono α aumenta a atividade estimulante sobre o SNC (p. ex., *d*-anfetamina).

[i]Nota da Revisão Científica: Muito conhecida no meio acadêmico e na clínica como *isoproterenol*, a lista de Denominações Comuns Brasileiras da Anvisa registra este fármaco como *isoprenalina*.

O núcleo catecolamina é extremamente sensível a oxidação. Essa reação química resulta na formação do adrenocromo (uma quinona), que é responsável pela inativação e por alterações na coloração que podem ocorrer em soluções de catecolaminas, como em tubetes anestésicos de uso odontológico. Um sal sulfito (p. ex., metabissulfito de sódio) é incorporado em tais soluções como antioxidante para evitar a degradação das catecolaminas.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

A farmacologia dos agonistas adrenérgicos é complicada pela diversidade de fármacos desse grupo. Eles diferem quanto a modo de ação (direto, indireto ou misto), seletividade por receptor e predominância relativa de efeitos periféricos e centrais. É possível predizer a atividade farmacológica de qualquer agonista adrenérgico sabendo se possui ação direta ou indireta e quais os receptores por ele afetados. A efetividade dos agonistas adrenérgicos também é influenciada pela densidade da população de receptores em um determinado órgão ou sistema. Um músculo liso com densidade elevada de receptores α-adrenérgicos contrai-se fortemente com um fármaco eficaz em ativar receptores α-adrenérgicos, mas outro músculo liso cuja expressão de receptores α seja discreta ou nula será minimamente ou nada afetado pelo mesmo agonista. A Tabela 6-2 apresenta um resumo das preferências relativas por receptores de vários fármacos adrenérgicos.

Entre os vários agonistas adrenérgicos que foram isolados ou sintetizados e que estão em uso clínico, apenas alguns serão considerados em detalhes neste texto. A discussão a seguir inicia-se com os agentes que são transmissores endógenos ou hormônios, capazes de interagir com receptores α e β, e continua com outros agonistas de ação direta com maior seletividade por determinados receptores. Conclui-se a discussão com os fármacos de ação indireta e mista, cujo modo de ação primário é a liberação de norepinefrina. Quando apropriado, outros fármacos serão mencionados nas seções sobre aplicações terapêuticas e efeitos adversos.

Catecolaminas Endógenas: Norepinefrina e Epinefrina

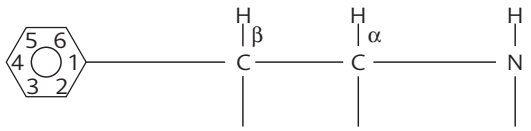
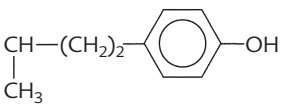
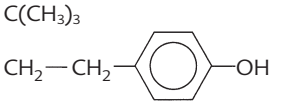
Efeitos vasculares

O efeito final da administração sistêmica de norepinefrina ou epinefrina sobre o sistema cardiovascular depende de diversos fatores, incluindo a via e a velocidade de administração, a dose administrada, e a presença ou ausência de fármacos que possam interagir com esses agentes. Quando injetadas localmente, a norepinefrina e a epinefrina provocam contração da musculatura lisa vascular e vasoconstrição dos tecidos adjacentes por estimulação dos receptores α-adrenérgicos. Os efeitos vasculares sistêmicos que ocorrem após a absorção dessas catecolaminas na circulação depende das concentrações plasmáticas alcançadas e das ações do fármaco nos receptores α- e β-adrenérgicos. Em concentrações plasmáticas obtidas pela infusão intravenosa de 0,2 μg/kg por minuto[ii] ou mais, a resposta à norepinefrina reflete a estimulação

[ii]Nota da Revisão Científica: É prática muito usual empregar-se a notação "mg/kg/min" para expressar a dose (mg/kg) administrada por unidade de tempo (min). Ocorre nesse caso uma inadequação, pois a primeira barra tem sentido matemático ("dividido por"), mas a segunda é apenas uma abreviação da palavra "por". Há dois modos de corrigir a expressão: a versão matemática ($mg/kg.min^{-1}$) ou a versão mista (mg/kg por minuto), pela qual optamos neste texto.

TABELA **6-1**

Relações Estrutura-atividade de Agonistas Adrenérgicos Selecionados

AGONISTA	RECEPTOR DE PREFERÊNCIA	ESTRUTURA (NÚCLEO FENILETILAMINA)			
					
Ação Direta					
Dopamina	D*, α_1, β_1	3—OH, 4—OH	H	H	H
Dobutamina	β_1†	3—OH, 4—OH	H	H	
Norepinefrina	α, β_1	3—OH, 4—OH	OH	H	H
Levonordefrina	α_2, β_1	3—OH, 4—OH	OH	CH_3	H
Epinefrina	α, β	3—OH, 4—OH	OH	H	CH_3
Isoprenalina (isoproterenol)	β	3—OH, 4—OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$
Orciprenalina (metaproterenol)	β_2	3—OH, 5—OH	OH	H	$CH(CH_3)_2$
Terbutalina	β_2	3—OH, 5—OH	OH	H	$C(CH_3)_3$
Salbutamol (albuterol)	β_2	3—CH_2OH, 4—OH	OH	H	$C(CH_3)_3$
Ritodrina	β_2	— 4—OH	OH	CH_3	
Isoetarina	β_2	3—OH, 4—OH	OH	CH_2CH_3	$CH(CH_3)_2$
Ação Principalmente Direta					
Metoxamina	α_1	2—OCH_3, 5—OCH_3	OH	CH_3	H
Fenilefrina	α_1	3—OH —	OH	H	CH_3
Ação Mista					
Efedrina	α, α (SNC), β	— —	OH	CH_3	CH_3
Metaraminol	α, β	3—OH —	OH	CH_3	H
Ação Principalmente Indireta					
Tiramina	α, β	4—OH —	H	H	H
Hidroxianfetamina	α, β	4—OH —	H	CH_3	H
Anfetamina	α, α (SNC), β	— —	H	CH_3	H
Metanfetamina	α, α (SNC), β	— —	H	CH_3	CH_3

*Dopaminérgico.
† Estereoisômeros diferentes possuem ações opostas sobre receptores β_1 e β_2; assim, a seletividade por β_1 é mais aparente que real.
SNC, sistema nervoso central.

TABELA **6-2**

Seletividade de Agonistas de Receptores Adrenérgicos

Epinefrina (1)
Levonordefrina (3)
Norepinefrina (10)

RA-α_1
Fenilefrina (20)
Metoxamina

Epinefrina
Levonordefrina
Norepinefrina

RA-α_2
Oximetazolina
Tetrizolina (tetraidrozolina)
Brimonidina
Clonidina
Guanabenzo

Epinefrina
Levonordefrina
Norepinefrina
Isoprenalina

RA-β_1
Dobutamina

Epinefrina

Isoprenalina (0,05)

RA-β_2
Salbutamol (albuterol)
Terbutalina
Bitolterol
Salmeterol
Ritodrina

Nota: Os fármacos listados na mesma coluna de um receptor adrenérgico (RA) ativam esse receptor. Em doses baixas, os fármacos abaixo dos receptores ativam seletivamente um único tipo de receptor. Conforme a dose desses fármacos seletivos é aumentada, eles também podem ativar alguns dos outros tipos de receptores. Os números *entre parênteses* indicam a relação de potência sobre receptores (α para β_2); a epinefrina é equipotente sobre esses receptores (portanto, a relação é igual a 1). As relações de potência são apenas aproximadas, e podem variar de acordo com o tecido e as espécies estudadas.

dos receptores α, causando aumento na pressão arterial sistólica e diastólica, com uma bradicardia reflexa provocada pela ativação do reflexo barorreceptor. A bradicardia ocorre apesar da estimulação direta dos receptores β_1 cardíacos pela norepinefrina, que tende a aumentar a frequência cardíaca.

Embora a mesma infusão de epinefrina estimule os receptores α- e β_2-adrenérgicos na rede vascular, a resposta vasoconstritora mais intensa mediada pelo receptor α mascara o efeito vasodilatador da estimulação do receptor β_2, e o resultado final normalmente é uma vasoconstrição, similar à observada com a norepinefrina. No entanto, em concentrações plasmáticas baixas, como as alcançadas por administração intravenosa de 0,1 μg/kg por minuto ou menos, o efeito da epinefrina sobre os receptores α-adrenérgicos é menor, permitindo que a resposta vasodilatadora mediada pelo receptor β_2 manifeste-se. Nessas condições, a pressão arterial média pode diminuir, podendo observar-se o efeito estimulante direto da epinefrina sobre o miocárdio (taquicardia). Esse efeito não acontece com a norepinefrina porque ela não estimula os receptores β_2.

A Figura 6-2 mostra as respostas cardiovasculares típicas à injeção intravenosa em bolo dessas catecolaminas. Os diferentes efeitos qualitativos de doses elevadas ou baixas de epinefrina sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca descritos anteriormente tornam-se evidentes à medida que as concentrações inicialmente elevadas do fármaco começam a declinar no decorrer de alguns minutos.

Efeitos cardíacos

A norepinefrina e a epinefrina estimulam os receptores β_1-adrenérgicos localizados no músculo cardíaco, nas células marca-passo e nos tecidos de condução do coração; os receptores β_2, também localizados nesses tecidos, mas em menor número, contribuem para os efeitos cardíacos da epinefrina. A estimulação dos receptores β aumenta não só a força de contração (efeito inotrópico positivo), como também acentua a velocidade de desenvolvimento da força e o subsequente relaxamento, resultando em menor intervalo sistólico. A propagação do potencial de ação excitatório pelos tecidos de condução também é aumentada (efeito dromotrópico positivo). Há um aumento na taxa de disparo das células marca-passo (efeito cronotrópico positivo) e no automatismo em músculos normalmente quiescentes (ativação de células marca-passo latentes).[iii]

Todos os efeitos descritos são eficazmente antagonizados pelo bloqueio dos receptores β. No entanto, foi demonstrado que a estimulação dos receptores α_1-adrenérgicos, além de aumentar a contração do miocárdio e prolongar o período refratário, está associada a certas arritmias ventriculares que podem ocorrer durante anestesia geral.[41]

A estimulação dos receptores β-adrenérgicos aumenta o trabalho do coração, o que eleva o consumo de oxigênio cardíaco. Em geral, a eficiência cardíaca (relação entre o trabalho realizado e o consumo de oxigênio) diminui. O fornecimento de oxigênio para o coração pelas artérias coronárias varia de acordo com a quantidade relativa de ativação de receptores α e β produzida pelos agonistas adrenérgicos (Tabela 6-2) e com os reguladores metabólicos do fluxo sanguíneo local.

Efeitos sobre a musculatura lisa não vascular

Os agonistas adrenérgicos via de regra promovem relaxamento da musculatura lisa dos órgãos das cavidades torácica e abdominal. Há diminuição da motilidade do trato gastrintestinal com a ativação dos receptores β_2-adrenérgicos na musculatura lisa, provocando relaxamento, e ativação dos receptores α_2-adrenérgicos localizados nos nervos parassimpáticos excitatórios, causando ini-

[iii]Nota da Revisão Científica: Efeito batmotrópico positivo.

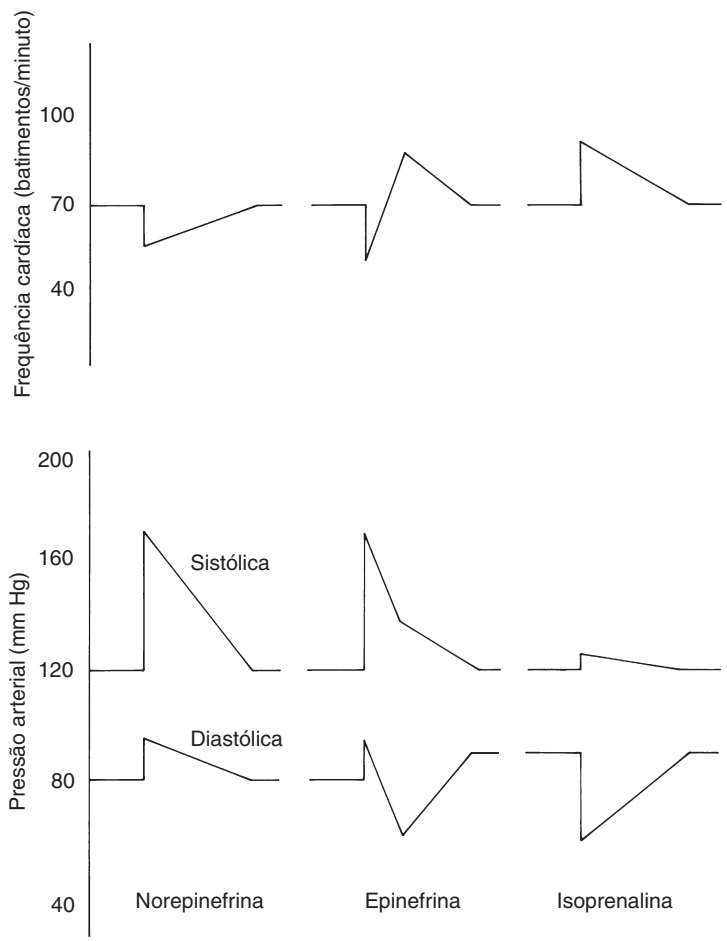


FIGURA **6-2** Representação esquemática dos efeitos de três catecolaminas sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial de cão. Os fármacos foram administrados intravenosamente por injeção em bolo de uma dose de 1 μg/kg. Observe o efeito bifásico da epinefrina. Inicialmente, o fármaco tem um efeito parecido com a norepinefrina, aumentando a pressão arterial e reduzindo a frequência cardíaca. Entretanto, à medida que a concentração de epinefrina cai para valores fisiológicos, há predomínio da ativação dos receptores β-adrenérgicos. Há, então, diminuição da pressão diastólica e os efeitos cardíacos são evidenciados. A redução na frequência cardíaca observada com a norepinefrina e no início da resposta à epinefrina é provocada de modo indireto pelo reflexo barorreceptor. Os efeitos dos fármacos mostrados aqui duram aproximadamente 5 minutos.

bição da liberação de acetilcolina. Os esfíncteres são contraídos em função da estimulação de receptores α_1. Situação similar ocorre na bexiga urinária: o esfíncter e os músculos do trígono contraem-se em resposta à estimulação dos receptores α_1, enquanto o músculo detrusor é relaxado por estimulação dos receptores β_2, causando retenção urinária. A resposta do útero varia conforme a espécie, a etapa do ciclo estral e a gestação. Geralmente, a ativação do receptor α_1-adrenérgico causa contração, enquanto a do receptor β_2-adrenérgico causa relaxamento. Em qualquer caso, com a dose de epinefrina ou norepinefrina necessária para que esses efeitos ocorram, também há estimulação cardiovascular significativa. Além disso, os efeitos são muito transitórios para terem utilidade terapêutica.

A broncodilatação é outro exemplo de relaxamento de musculatura lisa de grande importância terapêutica. Os receptores β_2-adrenérgicos dos bronquíolos são estimulados pela epinefrina. Embora a epinefrina seja fármaco de escolha para reverter o broncospasmo associado a hipotensão, como no choque anafilático, os fármacos seletivos para receptores β_2, como o salbutamol, produzem broncodilatação com baixa estimulação concomitante do receptor β_1 cardíaco, sendo, por isso, preferidos em pacientes asmáticos.

A epinefrina e a norepinefrina estimulam os receptores α_1 a contrair a cápsula esplênica, embora em seres humanos esse efeito não pareça ser importante para aumentar o hematócrito. A ativação dos receptores α_1 pela epinefrina e norepinefrina resulta em piloereção por contração dos músculos pilomotores da pele, e midríase por contração do músculo radial da íris.

Efeitos sobre as glândulas salivares

A epinefrina e a norepinefrina afetam a secreção das glândulas salivares por ativação dos receptores adrenérgicos nas células secretoras e pela estimulação dos receptores adrenérgicos vasculares, alterando o fluxo sanguíneo glandular. As células secretoras das glândulas salivares maiores contêm receptores adrenérgicos α_1, β_1 e alguns β_2. O principal receptor adrenérgico associado à secreção de proteínas é o receptor β_1, embora os receptores α_1 também tenham uma função secretora, e algumas evidências sustentem uma participação dos receptores β_2, pelo menos em algumas espécies. O efeito principal da estimulação dos receptores α_1 nas células secretoras lembra, qualitativamente, o provocado pela estimulação de receptores muscarínicos, pois há estimulação da secreção de água e de eletrólitos. As glândulas salivares também possuem células mioepiteliais, nas quais a estimulação dos receptores α_1 provoca contração ao redor dos ácinos, contribuindo para secreção. A estimulação dos receptores β causa uma secreção mais rica em proteínas (p. ex., amilase). No geral, a característica predominante da estimulação das glândulas salivares pela epinefrina e pela norepinefrina é uma secreção reduzida, com alta concentração de proteínas.

Respostas metabólicas

As respostas metabólicas ao estímulo dos receptores β_2 e β_1-adrenérgicos acarretam aumento transitório na concentração plasmática de glicose, em decorrência de glicogenólise hepática e aumento da secreção de glucagon.[1] A hiperglicemia provocada pela epinefrina é exacerbada pela inibição da secreção de insulina, mediada pelo receptor α_2. A hidrólise de triglicerídeos sofre influência da estimulação de receptores β_1 e β_3, provocando aumento na atividade da lipase de triglicerídeos e, subsequentemente, aumento da concentração de ácidos graxos livres circulantes. Os receptores específicos que medeiam os efeitos metabólicos variam entre as espécies.

Efeitos sobre o sistema nervoso central

Embora as catecolaminas estejam amplamente envolvidas na neurotransmissão central, seu acesso ao SNC é restrito quando administradas perifericamente, pois os grupos hidroxila no anel aromático não permitem a passagem pela barreira hematencefálica. Entretanto, a injeção intravenosa de epinefrina produz diversos efeitos que são aparentemente centrais, incluindo a sensação de ansiedade, nervosismo e apreensão. A maioria, desses efeitos, se não todos, é aparentemente indireta, resultante de informações sensoriais ao cérebro originadas na periferia. O reflexo de apneia respiratória mediado centralmente é induzido por fármacos que causam aumento da pressão arterial.

Dopamina

Embora a dopamina seja primariamente um neurotransmissor do SNC, ela também possui efeitos na periferia, onde os receptores de dopamina foram identificados em diversos tecidos. Estudos de clonagem molecular revelaram pelo menos cinco subtipos de receptores de dopamina (D_1 a D_5). Embora acredite-se que o subtipo de receptor D_1 provoque vasodilatação periférica, outros subtipos de receptores de dopamina também podem contribuir para os vários efeitos periféricos da dopamina. Foram encontrados neurônios periféricos que contêm dopamina em gânglios autonômicos sob a forma de células pequenas, intensamente fluorescentes, e nos glomérulos renais. Evidências sugerem que os neurônios dopaminérgicos cooperam na transmissão do sistema nervoso simpático, promovem relaxamento gastrintestinal e causam vasodilatação em alguns leitos vasculares.

Efeitos cardiovasculares

A dopamina influencia a função vascular por interação com diversos tipos de receptores, sendo usada terapeuticamente para manter a função renal em caso de choque associado a débito cardíaco comprometido. Embora a dopamina em baixas doses venha sendo utilizada dessa maneira há mais de 30 anos, atualmente há um número crescente de evidências sugerindo que esse uso da dopamina deve ser abandonado. Dados iniciais, utilizando medidas de depuração indiretas do fluxo sanguíneo, sugeriram que a dopamina estimula receptores D_1 vasculares causando dilatação seletiva das vasculaturas renal, celíaca, hepática e mesentérica, e que ocorrem aumentos na taxa de filtração glomerular e na excreção de Na^+ em conjunto com o fluxo sanguíneo renal aumentado.[16] Em doses moderadas, acreditava-se que a dopamina atuasse sobre receptores β_1-adrenérgicos do miocárdio, aumentando a força de contração. Os críticos da dopamina em baixa dose sugeriram que a razão primária para qualquer aumento observado no fluxo sanguíneo renal com a dopamina em baixas doses seria esse aumento no índice cardíaco, e não a vasodilatação renal,[44] e que os riscos potenciais seriam maiores que os benefícios.[30] Em doses mais altas, a dopamina também estimula receptores α_1-adrenérgicos, que produzem vasoconstrição. Assim como qualquer catecolamina, doses excessivas de dopamina podem causar taquicardia e gerar arritmias. Além de estimular diretamente os receptores α_1 e β_1, a dopamina em doses moderadas a altas promove a liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas.

O fenoldopam, um congênere farmacológico da dopamina, ativa seletivamente os receptores D_1 em doses terapêuticas. Esse fármaco reduz a pressão arterial média, aumenta o fluxo sanguíneo renal e causa diurese e natriurese. É utilizado intravenosamente para tratamento agudo de hipertensão grave (Cap. 28).

Outros efeitos

A dopamina está envolvida com a divisão sensorial do sistema nervoso autônomo. A elevada concentração de dopamina nas células principais do corpo carotídeo e os efeitos da hipóxia nessas células sugerem que a dopamina é um transmissor inibitório envolvido na modulação da frequência de disparo das fibras sensoriais dessa estrutura.[19] Existe a hipótese de que, por esse mecanismo, a dopamina possa afetar as respostas cardiovasculares e respiratórias.

A dopamina em si não atravessa a barreira hematencefálica. No entanto, a levedopa, que é convertida em dopamina, entra no SNC e é utilizada no tratamento da doença de Parkinson (Cap. 15). Cerca de 95% de uma dose oral de levodopa são normalmente descarboxilados a dopamina na periferia,[8] levando a efeitos colaterais periféricos significativos atribuídos à dopamina. A dopamina também pode causar náuseas e vômitos como resultado da estimulação da zona do gatilho quimiorreceptora bulbar, localizada fora da barreira hematencefálica.

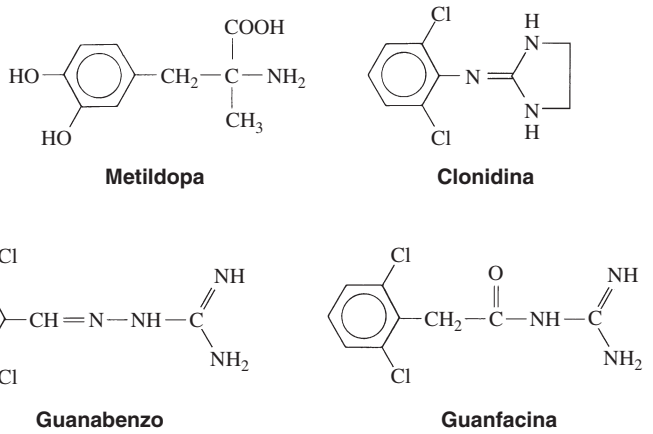


FIGURA **6-3** Fórmulas estruturais de alguns agonistas de receptores α_2-adrenérgicos de ação central.

Outra função fisiológica da dopamina é a modulação da liberação de diversos hormônios da adenohipófise[iv]. Ligando-se a receptores D_2 nas células lactotróficas da adenohipófise, a dopamina atua como hormônio inibidor da liberação de prolactina.

Embora a dopamina em si tenha seu uso terapêutico limitado pela incapacidade de passar pela barreira hematencefálica, a bromocriptina e outros agonistas de receptores dopaminérgicos suficientemente lipossolúveis para ingressar no SNC têm sido utilizados com sucesso no tratamento de infertilidade feminina e outros problemas resultantes da hiperprolactinemia. A bromocriptina também tem se mostrado eficaz no controle da secreção excessiva de hormônio do crescimento associada a adenomas hipofisários. Essa última aplicação terapêutica é surpreendente, uma vez que na hipófise normal a dopamina é um estimulante da liberação do hormônio do crescimento.

Agonistas de Receptores α-Adrenérgicos

O grupo de fármacos classificados como agonistas dos receptores α-adrenérgicos vem crescendo de maneira diversificada. Esses fármacos estimulam receptores α-adrenérgicos, mas possuem baixa afinidade por receptores β-adrenérgicos. A fenilefrina e a metoxamina diferem da epinefrina e da norepinefrina por serem agonistas seletivos de receptores α_1-adrenérgicos. Seu principal efeito farmacológico é a contração da musculatura lisa vascular, ocasionando aumento na pressão arterial sistólica e diastólica, e bradicardia reflexa. Esses fármacos são usualmente administrados por via intranasal ou sistemicamente para o alívio temporário da congestão nasal. Como esses fármacos aumentam a pressão arterial, a segurança com o seu uso é sempre motivo de preocupação. O agonista α-adrenérgico fenilpropanolamina foi amplamente utilizado em medicamentos antigripais vendidos sem receita até que estudos demonstraram que ele aumenta o risco de acidente vascular encefálico hemorrágico em mulheres,[25] o que levou a *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) a ordenar a sua retirada desse tipo de medicamento. O metaraminol é outro agonista com ações similares à fenilefrina e à metoxamina, embora seja um agonista de ação mista (discutido posteriormente), pois libera catecolaminas além de estimular diretamente os receptores α_1-adrenérgicos. A midodrina é um fármaco sintético mais recente que ativa receptores α_1 seletivamente; também provoca vasoconstrição e é utilizada no tratamento da hipotensão postural causada por disfunção do sistema nervoso autônomo.

Os agonistas de receptores α_2-adrenérgicos clonidina, guanabenzo, guanfacina e metildopa (Fig. 6-3) penetram efetivamente no SNC e estimulam os receptores α_2-adrenérgicos no cérebro. Eles são, em diferentes graus, agonistas seletivos dos receptores α_2. A metildopa, um derivado α-metilado da dopa (diidroxifenilalanina, um importante intermediário na síntese de norepinefrina), entra nas terminações nervosas, onde é convertida no agonista seletivo do receptor α-adrenérgico, α-metilnorepinefrina, pelo mesmo processo sintético que converte dopa em norepinefrina. A α-metilnorepinefrina está presente nas vesículas de armazenamento neuronais nos nervos simpáticos periféricos, e esse metabólito da metildopa é praticamente equipotente à norepinefrina como um vasoconstritor em seres humanos. Esse agente foi desenvolvido na forma do fármaco levonordefrina, que é utilizado como vasoconstritor em soluções anestésicas locais. A clonidina foi inicialmente utilizada como descongestionante nasal, mas logo se percebeu que ela reduzia a pressão arterial. A clonidina é um derivado imidazolínico agonista seletivo do receptor α_2-adrenérgico com efeitos periféricos relativamente modestos. O guanabenzo e a guanfacina são derivados da guanidina que, de maneira similar à clonidina, também ativam seletivamente receptores α_2-adrenérgicos.

Acredita-se que esses agonistas adrenérgicos de ação central exerçam seus efeitos anti-hipertensivos por ação sobre receptores α_2 no núcleo do trato solitário do tronco encefálico, levando a uma diminuição na descarga simpática. Esse mecanismo de ação proposto é sustentado por experimentos envolvendo a administração estereotáxica de agonistas dos receptores α_2 no núcleo do trato solitário, seguida por inibição dos efeitos de tais fármacos por injeção de antagonitas de receptores α no líquido cerebroespinal. O bloqueio da conversão da metildopa em α-metilnorepinefrina previne a ação anti-hipertensiva do fármaco.

A administração desses fármacos de ação central em seres humanos causa diminição moderada da pressão arterial média. Esse efeito normalmente ocorre sem aumento na frequência cardíaca, pois a redução da descarga simpática pelo SNC tende a reduzir o retorno venoso, a frequência cardíaca e o débito cardíaco. A guanfacina reduz a resistência vascular periférica sem afetar o débito cardíaco.[18] A administração intravenosa desses fármacos pode aumentar agudamente a pressão arterial como resultado de estimulação dos receptores α_2 vasoconstritores periféricos. Esse efeito não costuma ser observado com a administração oral.

O uso da clonidina no tratamento dos sintomas de abstinência de opioides foi descoberto por acaso.[29] Quando administrada a indivíduos dependentes que entram em abstinência, a clonidina bloqueia náuseas, vômitos, sudorese, diarreia e outros sintomas provocados por uma descarga autonômica excessiva (Cap. 51). Evidências indicam que a injeção sistêmica ou intracerebral de opioides inibe a atividade neural no *locus ceruleus* do tegmento pontino dorsolateral. Com a interrupção do uso de opioides, parece haver diminuição da inibição de certos neurônios, que passam a liberar uma quantidade excessiva de norepinefrina, dando origem aos sintomas de abstinência. Por estimulação dos receptores α_2 pré-sinápticos nesses mesmos neurônios, a clonidina provoca inibição da liberação do neurotransmissor. A prática clínica atual é administrar clonidina por via oral logo após a interrupção do uso de opioides durante duas semanas ou até a desin-

[iv]Nota da Revisão Científica: Embora as regras de colocação de hífen do novo acordo ortográfico determinem a grafia "adeno-hipófise" (inclusive cf. o novo *Vocabulário Ortográfico da Língua Portuguesa de 2009*, acessível em http://www.academia.org.br/abl/cgi/cgilua.exe/sys/start.htm?sid=23), optamos por respeitar o disposto pela Comissão de Terminologia Anatômica da Sociedade Brasileira de Anatomia (1ª ed. Editora Manole, S.Paulo, 2001).

toxicação completa de opioides. De modo semelhante, pacientes com problemas de dependência alcóolica, com certos distúrbios neurológicos ou com algumas formas de síndromes psicóticas, mostram alguma melhora em sua condição com a clonidina. Outros estudos demonstraram que a clonidina possui efeitos analgésicos e sedativos quando administrada isoladamente ou em combinação com opiodes, e a clonidina tem sido utilizada como coadjuvante na anestesia geral e no tratamento de alguns pacientes com dor crônica. A dexmedetomidina foi o primeiro agonista α_2 desenvolvido especificamente para uso como sedativo em pacientes sob tratamento intensivo (Cap. 18).

A oximetazolina também é um derivado imidazolínico seletivo para receptores α_{2A}, constritor da musculatura lisa em determinados vasos sanguíneos, sendo utilizada como descongestionante nasal. Outros agonistas imidazolínicos disponíveis com a mesma aplicação terapêutica incluem a tetraidrozolina, a xilometazolina e a nafazolina. A brimonidina e a apraclonidina são agonistas dos receptores α_2 mais recentes que são utilizados para reduzir a pressão intraocular em pacientes com glaucoma.

Agonistas dos Receptores β-Adrenérgicos: Isoprenalina

A isoprenalina, uma catecolamina sintética, é um potente agonista não seletivo do receptor β. A isoprenalina não distingue entre os subtipos de receptor β_1, β_2 e β_3, tem uma afinidade muito baixa pelos receptores α-adrenérgicos, e não possui efeito significativo resultante da estimulação dos receptores α.

Efeitos cardíacos e vasculares

As ações da isoprenalina sobre o sistema cardiovascular baseiam-se exclusivamente na estimulação dos receptores β-adrenérgicos (Fig. 6-2). Ela provoca diminuição acentuada na pressão arterial diastólica decorrente da vasodilatação mediada pelos receptores β_2 causada, principalmente, pelo relaxamento dos vasos sanguíneos no músculo esquelético somado com alguma vasodilatação adicional nos leitos vasculares renal e mesentérico. Também ocorre aumento na pressão arterial sistólica, resultante, em grande parte, do aumento no débito cardíaco causado pelo aumento da contratilidade mediada pela estimulação dos receptores β_1. Como a isoprenalina tem efeito sobre a pressão sistólica (discreto aumento) e a diastólica (redução), a pressão arterial média normalmente diminui. A frequência cardíaca é aumentada pela estimulação dos receptores β_1 nas células marca-passo. A capacidade do fármaco em aumentar a excitabilidade e a velocidade de condução no coração pode induzir palpitação e arritmias. As potentes ações inotrópicas e cronotrópicas podem acarretar aumento na demanda de oxigênio pelo miocárdio em magnitude suficiente para provocar isquemia.

Efeitos sobre a musculatura lisa dos brônquios

Como agonista de receptores β_2-adrenérgicos, a isoprenalina relaxa a musculatura lisa brônquica, aliviando ou evitando a broncoconstrição. As desvantagens do uso de isoprenalina para alívio de distúrbios broncospásticos que limitam o seu uso clínico são: sua não seletividade pelos subtipos de receptores β-adrenérgicos (o que pode redundar em taquicardia, palpitação e arritmias induzidas pelo receptor β_1) e o desenvolvimento de tolerância e refratariedade pelo uso frequente.[39] A introdução de agonistas seletivos para receptores β_2 trouxe uma importante classe alternativa de fármacos para broncodilatação. Embora os fármacos seletivos de receptores β_2 tenham efeitos cardíacos mais discretos que a isoprenalina, eles ainda retêm potencial para provocar aumento da frequência cardíaca e taquiarritmias.

Efeitos metabólicos e outros efeitos

Embora a atividade agonista da isoprenalina sobre receptores β estimule a glicogenólise e a gliconeogênese hepática, ela não é tão eficiente quanto a epinefrina para elevar os níveis plasmáticos de glicose. A isoprenalina estimula a secreção de uma saliva rica em amilase e outras proteínas. O fármaco também é capaz de provocar estimulação do SNC quando administrado em doses superiores às convencionalmente utilizadas na clínica.

Dobutamina

A dobutamina é um análogo sintético da dopamina que age como agonista de receptores adrenérgicos, com pouco ou nenhum efeito sobre receptores dopaminérgicos.[34] Os dois estereoisômeros da mistura racêmica do fármaco apresentam efeitos diferentes sobre os vários tipos de receptores adrenérgicos; o efeito global é estimulação dos receptores β_1 e α_1 e inibição do receptor α_1. A ação primária da dobutamina é aumentar a contratilidade miocárdica e o débito cardíaco sem aumentar significativamente a frequência cardíaca. O efeito inotrópico resulta principalmente da estimulação direta dos receptores β_1 no coração, com uma menor contribuição da ativação de receptores β_2. Normalmente, a resistência vascular periférica varia muito pouco. Como os efeitos desse fármaco sobre a pressão arterial dependem de uma combinação de ações (ativação dos receptores α_1 e β_2 e bloqueio dos receptores α_1), alguns pacientes podem apresentar um grande efeito pressor, enquanto outros podem apresentar redução moderada da pressão de enchimento ventricular e da resistência vascular periférica. A dobutamina é usada para tratamento de curto prazo da insuficiência cardíaca aguda provocada por insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio ou cirurgia cardíaca.[31]

Agonistas Seletivos de Receptores β_2-Adrenérgicos

Embora a isoprenalina e a epinefrina sejam capazes de relaxar a musculatura lisa dos brônquios, ambos os fármacos (especialmente a isoprenalina) também podem causar taquicardia e arritmias importantes. Esses efeitos colaterais limitam o uso terapêutico desses fármacos e estimularam a busca de agonistas seletivos capazes de estimular receptores β_2-adrenérgicos na musculatura lisa do útero e dos brônquios, porém com pouco efeito sobre os receptores β_1 do coração. Entretanto, mesmo os agonistas seletivos para receptores β_2 exercem efeitos sobre o coração, especialmente em doses mais elevadas. O metaproterenol, a terbutalina, o salbutamol, o levossalbutamol, o pirbuterol e o salmeterol são agonistas relativamente seletivos de receptores β_2 que reduzem a resistência das vias aéreas sem causar aumento da frequência cardíaca tão expressivo quanto o provocado pelo isoprenalina. Esses fármacos são administrados por via inalatória, apesar de a administração oral de metaproterenol, salbutamol e terbutalina ser útil em determinadas condições. Os efeitos sistêmicos adversos geralmente são maiores quando os fármacos são administrados pela via oral. A ritodrina, outro agonista seletivo de receptores β_2, foi utilizada como relaxante uterino no controle em curto prazo do parto prematuro por muitos anos, mas foi retirada do mercado em 2001. Esse fármaco era inicialmente administrado por via intravenosa, seguido, em alguns casos, por administração oral. O uso de agonistas β_2 no tratamento de doenças broncospásticas é discutido no Capítulo 32.

Agonistas Adrenérgicos de Ação Indireta e de Ação Mista

Alguns ou todos os efeitos de vários fármacos agonistas adrenérgicos são mediados pela liberação de norepinefrina dos terminais nervosos adrenérgicos. Essa ação decorre de seu transporte para as terminações nervosas adrenérgicas ou para as células cromafins da suprarrenal, nas quais são transferidos para as vesículas de armazenamento. Esses fármacos deslocam as catecolaminas de seus locais de armazemento na vesícula para um *pool* citoplasmático nas terminações nervosas ou células cromafins, de onde a norepinefrina ou epinefrina são liberadas. Esse *pool* citoplasmático difere daquele existente nas vesículas de armazenamento, no qual a liberação ocorre durante a estimulação nervosa. Esses fármacos possuem um perfil farmacológico similar ao da norepinefrina. As diferenças que existem são associadas à capacidade relativa dos vários fármacos em estimular diretamente os receptores α ou β e à facilidade com que esses agentes conseguem ter acesso ao SNC. Em contraste com a norepinefrina, esses fármacos geralmente não sofrem inativação rápida e são efetivos quando administrados pela via oral.

A efedrina é um exemplo de um fármaco de ação mista, ativo por via oral. Além de liberar norepinefrina, a efedrina é um agonista direto de receptores α e β. Ela pode provocar broncodilata-

ção, vasoconstrição, aumento da frequência cardíaca e estimulação moderada do SNC. Sendo mais lipofílica, a anfetamina é primariamente um fármaco de ação indireta pura que penetra com facilidade no SNC, onde estimula a liberação de catecolaminas. A anfetamina é um potente estimulante central que provoca diversos efeitos, incluindo aumento do estado de alerta, diminuição da fadiga, aumento do desempenho atlético e euforia. Embora um indivíduo sob anfetamina possa trabalhar mais rapidamente, há um aumento desproporcional do número de erros cometidos. A necessidade de sono pode ser postergada com a anfetamina, mas não diminuída. Seus correlatos são a dextroanfetamina e a metanfetamina. Em comparação com a anfetamina, ambas tendem a ter mais efeitos centrais que periféricos. A adição de um único grupo hidroxila (4-OH), formando a hidroxianfetamina, produz um composto com menor atividade sobre o SNC.

É comum o desenvolvimento de tolerância aguda (taquifilaxia) à administração repetida dos fármacos adrenérgicos de ação indireta. Doses múltiplas de agonistas adrenérgicos de ação indireta ou mista podem levar à depleção de neurotransmissores, gerando redução ou perda de atividade em resposta à estimulação nervosa. Como classe, esses fármacos também são suscetíveis a diversos tipos de interações medicamentosas. Compostos como os antidepressivos tricíclicos e alguns fármacos que bloqueiam neurônios adrenérgicos interferem competitivamente com a captação de agonistas de ação indireta pelos terminais adrenérgicos, impedindo a liberação subsequente de norepinefrina. Os inibidores da MAO promovem acúmulo intraneuronal de catecolaminas, que são liberadas por esses agonistas. A combinação de um inibidor da MAO com um simpatomimético de ação indireta ou mista tipicamente resulta em liberação excessiva de catecolaminas, com consequências graves. Alguns compostos de ação mista, como a tiramina, estão naturalmente presentes em alimentos e bebidas, e representam um grande risco a pacientes que fazem uso de inibidores da MAO.

ABSORÇÃO, DESTINO E ELIMINAÇÃO

Como discutido na seção sobre química e relação estrutura-atividade, a via de administração dos agonistas adrenérgicos é determinada pela estrutura química. Todas as catecolaminas e alguns outros fármacos, exceto quando modificados especificamente no carbono α da cadeia lateral, podem sofrer destruição enzimática no trato gastrintestinal. Via de regra as catecolaminas são administradas sistemicamente, por injeção parenteral ou infusão intravenosa. A instilação tópica e a inalação são as vias preferidas de administração para aplicações ocular e respiratória, respectivamente.

A inativação e a eliminação metabólica das catecolaminas podem envolver muitos processos, como ilustrado pelo destino da norepinefrina liberada endogenamente (Fig. 6-4). Após a liberação neuronal, uma grande parte do neurotransmissor adrenérgico (80%, em alguns casos) retorna à terminação nervosa por um processo ativo de captura neuronal. A norepinefrina que permanece na fenda sináptica fica sujeita a O-metilação pela catecol-O-metiltransferase (COMT) após a captura pelas células efetoras pós-sinápticas. A norepinefrina que se difunde para fora da junção pode ser captada por outras células e metabolizada pela COMT. Quando o transmissor é O-metilado originando normetanefrina, não pode ser mais transportado para a terminação nervosa adrenérgica, mas sim levado pela corrente sanguínea até o fígado, onde grande parte é desaminada pela MAO hepática.[12] Parte do neurotransmissor liberado, em sua forma intacta, também se difunde da fenda sináptica para a circulação.

Grande parte da norepinefrina transportada ativamente de volta para o neurônio retorna por processo ativo para as vesículas de armazenamento, de onde podem ser liberadas novamente com a estimulação neuronal. Uma parcela menor é desaminada pela MAO localizada na membrana externa da mitocôndria, formando 3,4-diidroxifenilglicoaldeído. A maior parte do aldeído é convertida em um glicol, e o restante, em um ácido. Ambos os metabólitos entram na circulação, onde são, por fim, O-metilados pela COMT. Os principais produtos metabólicos da norepinefrina resultantes da ação combinada da MAO e da COMT (e várias redutases e desidrogenases auxiliares) são o ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico, também denominado ácido vanilmandélico, e o 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol.[10] Cerca de 90% da quantidade total de norepinefrina endógena eliminada na urina encontra-se sob a forma de ácido vanilmandélico e 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol; o restante consiste em outros compostos O-metilados e menores quantidades de outros derivados e de norepinefrina não metabolizada.[28] Alguns desses produtos são conjugados com sulfato ou ácido glicurônico antes de serem eliminados pelos rins.

As catecolaminas administradas exogenamente e a dopamina e a epinefrina endógenas são transportadas e metabolizadas de modo muito parecido com a norepinefrina, embora com algumas diferenças. A inativação metabólica da epinefrina e da maioria das catecolaminas injetadas (inclusive a norepinefrina) depende em grande parte da COMT, pois essa enzima está amplamente distribuída pelo organismo e a administração de catecolaminas exógenas faz com que elas sejam distribuídas muito além das junções neuroefetoras sinápticas. Nesse caso, a predominância da degradação enzimática inicial pela COMT faz com que sejam observadas

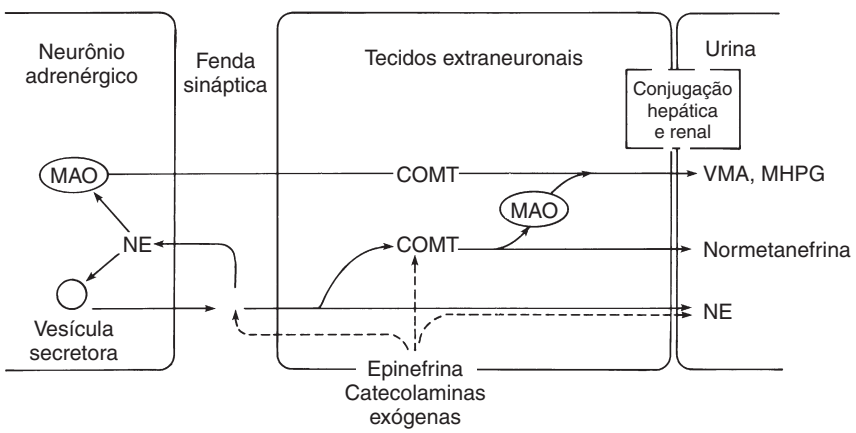


FIGURA **6-4** Biotransformação e eliminação de catecolaminas. Após sua liberação, até 80% da norepinefrina (*NE*) são captados por um processo de recaptura pela terminação nervosa, no qual a maior parte é reciclada nas vesículas de armazenamento, e parte é metabolizada pela monoaminoxidase (*MAO*) mitocondrial. Os tecidos extraneuronais metabolizam as catecolaminas liberadas endogenamente pela ação da catecol-O-metiltransferase (*COMT*) e da MAO. As substâncias eliminadas incluem os metabólitos ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico (ou ácido vanilmandélico, *VMA*) e 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol (*MHPG*), e normetanefrina, pequenas quantidades de catecolaminas não metabolizadas, e os correspondentes conjugados sulfato e glicuronídeos. Os vasoconstritores injetados e alguns outros agonistas adrenérgicos também sofrem biotransformação e são eliminados por algumas dessas mesmas vias.

altas concentrações de derivados O-metilados na urina. Em pacientes com feocromocitoma, o porcentual relativamente grande de catecolaminas produzidas pela medula suprarrenal é convertido nessa glândula em metanefrina e normetanefrina. Esses dois metabólitos são liberados no plasma, e sua determinação no plasma é um teste sensível para feocromocitoma.[10] Assim como a norepinefrina e epinefrina, a dopamina também é substrato para MAO e COMT. O metabólito formado pela ação combinada dessas duas enzimas é o ácido homovanílico. Diferentemente de outras catecolaminas endógenas, a dopamina administrada por infusão intravenosa tem sua ação significativamente potencializada pelos inibidores da MAO.

Um pequeno porcentual da epinefrina injetada como vasoconstritor durante anestesia local é captado pelas terminações nervosas adrenérgicas do paciente, sendo liberada durante estimulação nervosa simpática.[14] Da mesma forma, uma pequena quantidade da dopamina administrada pode ser convertida em norepinefrina por β hidroxilação em terminais adrenérgicos.

As não catecolaminas não estão sujeitas a metabolismo pela COMT e, em geral, a duração de sua ação é significativamente mais longa que a das catecolaminas. Os agonistas de receptores α_2 de ação central utilizados no tratamento da hipertensão são administrados por via oral e eliminados em grande parte inalterados (p. ex., clonidina), ou são amplamente metabolizados (p. ex., guanabenzo), ou são ainda em parte metabolizados e em parte eliminados na forma inalterada (p. ex., guanfacina, metildopa). Vários dos agonistas seletivos dos receptores β_2 são eliminados na urina como conjugados de sulfato ou ácido glicurônico.

Os agonistas adrenérgicos de ação indireta, que agem deslocando o neurotransmissor norepinefrina do *pool* citoplasmático, devem primeiramente entrar no neurônio de modo a provocar essa liberação. Enquanto permanecem no citoplasma, esses compostos estão sujeitos a desaminação pela MAO e outras enzimas. Uma pequena quantidade de tiramina no neurônio é oxidada no carbono β, formando a octopamina. A octopamina, que possui apenas fraca atividade adrenérgica, pode ser transportada para as vesículas de armazenamento, nas quais pode agir como um falso transmissor.[27] Outras vias de metabolismo dessas não catecolaminas compreendem *p*-hidroxilação, N-desmetilação, desaminação, conjugação no fígado e nos rins, ou uma combinação de todas essas vias. A anfetamina e a efedrina, que são resistentes à ação da MAO (também encontrada em abundância no trato gastrintestinal), podem ser administradas oralmente.

USOS TERAPÊUTICOS GERAIS

As aplicações clínicas dos agonistas adrenérgicos podem ser divididas em oito categorias principais: vasoconstrição local, vasoconstrição para o tratamento de hipotensão e choque, broncodilatação, relaxamento da musculatura lisa uterina, usos oftálmicos, alívio dos estados alérgicos (inclusive anafilaxia), estimulação do SNC e controle da hipertensão. A escolha de um fármaco específico para cada uma dessas aplicações depende da contribuição relativa dos receptores α-adrenérgicos, β-adrenérgicos ou dopaminérgicos para a resposta nos tecidos, e a seletividade do fármaco para um subtipo de receptor. Outros fatores que determinam a escolha incluem o efeito terapêutico *versus* efeitos adversos e fatores farmacocinéticos, como a taxa e vias de absorção, duração da ação e destino metabólico. A maioria dos agonistas adrenérgicos disponíveis é comercializada na forma de sais hidrossolúveis. A seção a seguir discute todos esses usos terapêuticos, indicando em cada caso um ou mais fármacos de escolha.

Vasoconstrição Local

Diversos agonistas adrenérgicos em várias formulações – gotas, *sprays*, aerossóis e oral – têm se mostrado úteis para o alívio temporário de sintomas de congestão nasal associada a diversas causas. Esses compostos são agonistas dos receptores α (α_1, α_2, ou ambos) e possuem efeitos estimulantes mínimos sobre o SNC. A fenilefrina, a pseudoefedrina e a oximetazolina são exemplos comuns desses compostos.

Um efeito adverso associado à administração local de descongestionantes nasais é a congestão de rebote, uma tumefação crônica das membranas mucosas nasais após cessado o efeito do fármaco. Essa resposta ocorre com maior probabilidade com os descongestionantes nasais seletivos de receptores α_2 de ação prolongada, que possuem a estrutura imizadolina. A superdosagem, com efeitos sistêmicos, costuma manifestar-se por sinais de estimulação adrenérgica excessiva. Os derivados da imidazolina como a tetraidrozolina e a oximetazolina podem, paradoxalmente, causar sonolência, sono comatoso com hipotensão, e bradicardia. Acredita-se que esses efeitos sejam causados pela entrada dos fármacos no SNC, onde estimulam receptores α_2-adrenérgicos centrais. Bebês e crianças são especialmente suscetíveis a esses efeitos adversos.

Descongestionantes como nafazolina e tetraidrozolina também são utilizados para constrição de vasos conjuntivais e para aliviar o prurido em olhos hiperêmicos (vermelhos). Em alguns casos, esses fármacos são combinados com outros agentes no tratamento de distúrbios do epitélio da córnea ou da conjuntiva.

Os agonistas adrenérgicos são bastante usados para produzir hemostasia durante uma cirurgia ou para potencializar a anestesia local. Quando aplicados topicamente ou administrados por injeção com ou sem anestésico local, os agonistas adrenérgicos podem, em determinadas situações, aumentar significativamente a visibilidade do campo operatório. Como a vasoconstrição é temporária, esses fármacos não podem ser utililizados como substitutos para um controle adequado de sangramento durante uma cirurgia. Os agonistas adrenérgicos devem sempre ser utilizados com cuidado especial durante anestesia geral, pois certos anestésicos inalatórios (p. ex., halotano) predispõem o coração à ação arritmogênica dos agonistas adrenérgicos.[13,23] Por fim, considera-se como contraindicação absoluta a injeção de vasoconstritores em segmentos apendiculares irrigados por artérias terminais. A não observação dessa recomendação foi causa de relatos de necrose tecidual e gangrena em dedos das mãos e dos pés, das orelhas e do pênis. Um estudo mais recente demonstrou que a epinefrina em associação com lidocaína não causou sequelas adversas quando administrada para anestesia local de dedos.[50] A utilização de vasoconstritores para hemostasia cirúrgica e como adjuvantes em anestesia local será discutido a seguir, na seção sobre aplicações odontológicas.

Tratamento de Hipotensão e Choque

O choque é uma condição causada por perfusão tecidual inadequada. Ele está normalmente associado a uma diminuição na pressão arterial e, se não tratado, pode rapidamente evoluir para falência múltipla de órgãos. O choque possui muitas causas, compreendendo hemorragia; perda de líquidos por diarreia ou queimaduras de terceiro grau; distribuição inadequada dos líquidos internos em razão de sepse ou anafilaxia; desequilíbrio do tônus autonômico resultante de fármacos ou lesão medular; e débito cardíaco insuficiente causado por infarto do miocárdio, arritmia, problemas mecânicos ou obstrução do fluxo. Na maioria dos casos de hipotensão, ocorre estimulação simpática mediada pelo reflexo barorreceptor, provocando taquicardia, vasoconstrição periférica, dispneia, sudorese excessiva e distúrbios mentais.

O tratamento do choque inclui intervenções específicas destinadas a reverter o problema subjacente e medidas não específicas para manter uma circulação efetiva. Se a hipotensão for resultante de perda de sangue ou líquidos (choque hipovolêmico), impõe-se reposição de volume intravascular com sangue ou outros líquidos intravenosos, ou ambos. Outros tratamentos específicos são antibióticos em caso de sepse, cirurgia para corrigir danos miocárdicos passíveis de reparação, e antídotos para reverter efeitos de superdosagem de fármacos. Por fim, quando o choque desenvolve-se em condições normovolêmicas os agonistas adrenérgicos podem ser úteis para reestabelecer a pressão arterial e corrigir a distribuição do fluxo sanguíneo, especialmente para os órgãos vitais.

O tratamento farmacológico do choque tem três objetivos gerais: (1) constrição dos vasos de capacitância para reduzir o represamento venoso, (2) dilatação dos vasos de resistência para aumentar a perfusão de órgãos vitais, e (3) aumentar a contratilidade do miocárdio para aumentar o débito cardíaco. Os agonistas adrenérgicos são usados para tratar várias condições associadas à hipotensão. Os agonistas α-adrenérgicos (p. ex., fenilefrina), que

causam vasoconstrição e, por conseguinte, aumentam a pressão arterial, são mais úteis em episódios de disfunção do sistema nervoso simpático resultantes de anestesia raquidiana ou superdosagem de fármacos hipotensores. Entretanto, são menos benéficos em outros estados de choque associados a hipotensão, pois podem reduzir o fluxo de sangue para os rins e outros órgãos mesentéricos.

No choque cardiogênico, cuja causa mais frequente é o infarto agudo do miocárdio, os agonistas β_1-adrenérgicos podem ser úteis, mas a melhora da perfusão tecidual e do fluxo sanguíneo coronariano é quase sempre acompanhada de aumento da demanda de oxigênio pelo miocárdio. Um fármaco como a isoprenalina, que tipicamente provoca taquicardia, pode piorar a isquemia miocárdica e predispor a arritmias um coração já comprometido. A dopamina tem sido bastante utilizada para o tratamento inicial do choque cardiogênico, pois provoca vasodilatação menos generalizada que os β-agonistas típicos, aumenta a força de contração do coração sem aumentar a frequência cardíaca e, por meio de estimulação dos receptores dopaminérgicos, pode melhorar a perfusão renal e mesentérica.[16,38] No entanto, estudos mais recentes têm levantado dúvidas sobre os benefícios da dopamina.[30,44] A dobutamina, de modo similar à dopamina, pode aumentar a força de contração do miocárdio sem alterar a frequência cardíaca e também é utilizada em pacientes com insuficiência cardíaca.

Broncodilatação

As doenças pulmonares obstrutivas agudas e crônicas são caracterizadas por aumento da resistência inspiratória e expiratória. Historicamente, os agonistas adrenérgicos têm desempenhado papel importante no alívio dessas condições. A epinefrina ou a isoprenalina, administradas por *spray* ou aerossol, aliviam prontamente as vias aéreas brônquicas contraídas. No entanto, a estimulação de receptores β_1 por esses fármacos pode causar palpitações e arritmias, o que limita em grande parte o seu uso clínico. Outro efeito indesejável da epinefrina é a secura de mucosas, em função da diminuição das secreções.

Atualmente, os agentes adrenérgicos mais utilizados no tratamento de doença broncospástica são os agonistas com seletividade para receptores β_2-adrenérgicos, uma vez que provocam broncodilatação acentuada com menos efeitos sobre o coração que os agonistas β não seletivos. Os agonistas seletivos de receptores β_2 utilizados para broncodilatação incluem metaproterenol, terbutalina, salbutamol, levossalbutamol, pirbuterol, salmeterol e formoterol. A duração de ação do salmeterol e do formoterol é de aproximadamente 24 horas,[42] o que pode ser benéfico para o tratamento de pacientes asmáticos.[39] Os fármacos de ação mais curta são utilizados para reverter a broncoconstrição aguda, enquanto o salmeterol e o formoterol são utilizados de maneira profilática para prevenir a broncoconstrição. O Capítulo 32 contém uma discussão mais completa sobre o uso desses agentes na asma brônquica.

Relaxamento Uterino

Em função de seu efeito relaxante sobre a musculatura lisa uterina, os agonistas seletivos de receptores β_2-adrenérgicos têm sido utilizados para retardar o trabalho de parto prematuro. Os fármacos que controlam o parto prematuro são denominados *tocolíticos*. Os agonistas β_2 são eficazes para o relaxamento uterino por apenas alguns dias. A estimulação simultânea de receptores β cardíacos pode causar palpitação e arritmias, o que limita a utilidade desses fármacos. O agonista β_2 ritodrina foi utilizado quase que exclusivamente como relaxante uterino, mas foi retirado do mercado em 2001 pela preocupação com a segurança. Atualmente, a terbutalina é o único agonista β_2-adrenérgico disponível em uma formulação que pode ser injetada como um agente tocolítico, mas não é aprovada pela FDA para esse propósito e esse uso não é recomendado pelo seu fabricante.

Aplicações Oftálmicas

As duas principais indicações oftalmológicas para os agonistas adrenérgicos são a produção de midríase moderada e a redução da pressão intraocular. A midríase é mediada pela estimulação de receptores α_1-adrenérgicos no músculo radial do olho. Embora os antagonistas dos receptores muscarínicos como a atropina provoquem uma dilatação pupilar muito mais pronunciada, os agonistas adrenérgicos são úteis pois causam midríase sem paralisia do músculo ciliar (ciclopegia). Uma midríase ainda mais intensa pode ser obtida pela associação de um fármaco bloqueador de receptores muscarínicos e um agonista adrenérgico. A fenilefrina e a hidroxianfetamina são os principais agonistas adrenérgicos utilizados como midriáticos.

Os mecanismos para redução da pressão intraocular pelos fármacos agonistas adrenérgicos não estão bem elucidados, mas vários deles parecem reduzir a produção e aumentar o fluxo de drenagem do humor aquoso, sendo úteis para o tratamento de glaucoma de ângulo aberto. Esses fármacos incluem os agentes adrenérgicos não seletivos epinefrina e dipivefrina (um profármaco da epinefrina), e os agonistas seletivos de receptores α_2-adrenérgicos apraclonidina e brimonidina. O tratamento do glaucoma é discutido no Capítulo 8.

Tratamento de Estados Alérgicos

Os agonistas adrenérgicos, particularmente a epinefrina, são especialmente úteis para reverter os efeitos da histamina e de outros mediadores envolvidos em reações alérgicas. Em contraste com os anti-histamínicos, os agonistas adrenérgicos são antagonistas fisiológicos, produzindo respostas opostas aos efeitos agudos da histamina e dos autacoides associados. Em casos de reações alérgicas agudas, como urticária, a injeção subcutânea de 0,1 mL a 0,5 mL de epinefrina 1:1.000 deve ser adequada. Já em caso de distúrbios fulminantes, como o choque anafilático, é preciso que a absorção da epinefrina seja mais rápida que a possibilitada pela injeção subcutânea, especialmente se a circulação estiver comprometida. Nessa condição, recomenda-se ou a injeção intramuscular (intralingual) de 0,3 mL a 0,5 mL de epinefrina 1:1.000 ou, se tiver sido providenciado um acesso venoso, a administração intravenosa lenta de epinefrina 1:10.000 (0,1 mg em 5 minutos). Com essa última via de administração, há um risco considerável de precipitar arritmias cardíacas e fibrilação ventricular graves. Em função do rápido metabolismo da epinefrina, pode ser necessária uma nova injeção a intervalos de 5 a 15 minutos. A administração subcutânea geralmente possibilita a mais longa duração da ação, e a injeção intravenosa, a mais curta.

Estimulação do Sistema Nervoso Central

Durante muitos anos, alguns agonistas adrenérgicos foram utilizados clinicamente por sua capacidade de estimular certas funções do SNC que provocam aumento do estado de alerta e da capacidade de atenção, e diminuição da sensação de fadiga. Outro efeito terapêutico potencial desses agentes é a estimulação do hipotálamo lateral e, com isso, o aumento da sensação de saciedade. Os principais fármacos simpatomiméticos que atravessam a barreira hematencefálica são a efedrina, as anfetaminas e o metilfenidato. Por causa da história de abuso de fármacos similares à anfetamina, sua aquisição e uso são rigorosamente controlados por várias leis estaduais e federais.

O principal uso aceito da anfetamina e de fármacos relacionados é para o tratamento de crianças com transtorno do déficit de atenção/hiperatividade. O uso de estimulantes do SNC, acompanhado de psicoterapia e aconselhamento familiar, tem resultado em melhoras importantes de características desse transtorno como inquietude, curto tempo de atenção e impulsividade. O fármaco mais utilizado no tratamento desse transtorno é o metilfenidato; ele possui uma duração de ação relativamente curta (3 a 5 horas), necessitando de uma segunda dose que normalmente deve ser administrada pelos professores ou cuidadores. Agentes alternativos cujo uso vem aumentando nos últimos anos são uma formulação de metilfenidato de liberação prolongada ou uma combinação de anfetamina com dextroanfetamina.[17] Outra aplicação clínica dos estimulantes adrenérgicos do SNC é para o tratamento da narcolepsia, um distúrbio caracterizado por crises de sono incontrolável durante o dia. A modafinila, um estimulante central não adrenérgico, é um agente alternativo com um perfil diferente de efeitos adversos (p. ex., maior incidência de cefaleia, menor estimulação cardiovascular).

Uma aplicação clínica que tem atraído atenção considerável é a supressão farmacológica da fome como auxiliar terapêutico de curto prazo em programas de emagrecimento. Entre os fármacos que causam anorexia estão anfetaminas, dietilpropiona, fentermina e efedrina. Alguns estados dos Estados Unidos restringem o uso de anfetaminas para emagrecimento, pois são fármacos com potencial de abuso relativamente alto. A efedrina não tem seu uso aprovado para emagrecimento, mas era um componente comum de produtos herbáceos de ingestão oral (efedra, *ma huang*) e suplementos dietéticos comercializados para aumentar o dispêndio energético e reduzir a massa corporal. Em sua primeira ação formal contra um medicamento fitoterápico, a FDA baniu o uso de alcaloides da efedra, incluindo a efedrina, nesses produtos.

O uso terapêutico desses fármacos simpatomiméticos anorexígenos clássicos é limitado pelos seus efeitos colaterais, incluindo estimulação do SNC, insônia, ansiedade, nervosismo, distúrbios gastrintestinais, estimulação cardiovascular e desenvolvimento de dependência psicológica. Além disso, esses fármacos geralmente não apresentam benefícios a longo prazo se não acompanhados por uma rigorosa restrição calórica, sendo normalmente consumidos para tornar uma dieta rígida mais aceitável. São contraindicados para pacientes sob tratamento com inibidores da MAO e pacientes portadores de hipertensão, arritmias cardíacas, tireotoxicose ou outras doenças cardiovasculares graves.

Tratamento da Hipertensão

Como mencionado anteriormente e discutido no Capítulo 28, quatro agonistas seletivos para receptores α_2-adrenérgicos de ação central são utilizados no tratamento da hipertensão: clonidina, guanabenzo, guanfacina e metildopa. Eles agem sobre os receptores α_2 centrais que estão envolvidos na regulação autonômica do sistema cardiovascular. A ativação dos neurônios inibitórios no cérebro provoca vasodilatação periférica por inibição da descarga simpática do SNC, e diminuição do débito cardíaco por aumento do tônus vagal e redução do tônus simpático. Geralmente, esses fármacos não reduzem o tônus simpático tanto quanto os inibidores de ação periférica do sistema nervoso simpático ou de seus receptores (Cap. 7).

USOS TERAPÊUTICOS EM ODONTOLOGIA

Os vasoconstritores são amplamente utilizados em associação com soluções anestésicas locais. A epinefrina é o vasoconstritor mais usado na Odontologia, e a levonordefrina (o isômero *l* da nordefrina), o utilizado com menor frequência, usualmente com mepivacaína.

A Tabela 6-3 apresenta as concentrações e a quantidade de vasoconstritores adrenérgicos contidos em tubetes de anestésicos locais para uso odontológico comercialmente disponíveis. A concentração de levonordefrina mencionada equivale, aproximadamente, à eficácia clínica de epinefrina a 1:100.000, medida pelo prolongamento da anestesia odontológica. O efeito máximo recomendado de vasoconstritores para anestesia de bloqueio nervoso é o equivalente ao efeito de epinefrina a 1:100.000. Caso seja necessária hemostasia tecidual local para procedimentos cirúrgicos, como durante uma cirurgia periodontal, o cirurgião-dentista pode optar por infiltrar a área com solução anestésica local contendo epinefrina 1:50.000. No entanto, injeções repetidas de lidocaína a 2% com epinefrina 1:50.000 podem causar necrose tecidual e microescaras.[2]

TABELA **6-3**

Concentração e Quantidade de Vasoconstritores Adrenérgicos em Tubetes de Anestesia Local de uso Odontológico

VASOCONSTRITOR	DILUIÇÃO	QUANTIDADE POR TUBETE ODONTOLÓGICO (µg/1,8 mL)
Cloridrato de epinefrina	1:200.000	9
Cloridrato de epinefrina	1:100.000	18
Cloridrato de epinefrina	1:50.000	36
Cloridrato de levonordefrina	1:20.000	90

Os vasoconstritores possuem diversas aplicações úteis quando utilizados com soluções anestésicas locais. Em primeiro lugar, eles prolongam em várias vezes a duração da anestesia local e podem aumentar a frequência de sucesso de bloqueio nervoso.[24] A Tabela 6-4 apresenta o efeito de vasoconstritores sobre a duração da anestesia local. Em segundo lugar, a toxicidade sistêmica do anestésico local pode ser miminizada pela redução de seu pico de concentração sanguínea.[7] Terceiro, quando as soluções anestésicas são administradas por infiltração, os vasoconstritores tendem a reduzir a perda de sangue associada a procedimentos cirúrgicos (Cap. 16).

A anestesia local com vasoconstritores tem sido responsabilizada por condições isquêmicas da polpa e do osso alveolar, e esta última tem sido associada a uma maior incidência de osteíte após avulsões dentárias.[5] A presença de agonistas adrenérgicos vasoconstritores também pode causar ou acentuar uma lesão tecidual no local de injeção.

Com relação à toxicidade, devem considerar-se os efeitos sistêmicos dos vasoconstritores após injeção intraoral. Uma questão frequentemente enfrentada pelo dentista é se ele deve administrar uma solução anestésica local que contenha um vasoconstritor a um paciente com doença cardiovascular. Diz-se tradicionalmente que os vasoconstritores contidos em tubetes anestésicos para uso odontológico provocam pouco ou nenhum efeito sistêmico clinicamente significativo. Alguns estudos mais antigos recomendam a

TABELA **6-4**

Efeitos da Epinefrina sobre a Duração da Anestesia Local

ANESTÉSICO LOCAL	VASOCONSTRITOR	DURAÇÃO MÉDIA (min)	DURAÇÃO MÁXIMA (min)
Lidocaína a 2%	Nenhum	44	100
Lidocaína a 2%	Epinefrina 1:1.000.000	57	130
Lidocaína a 2%	Epinefrina 1:750.000	67	145
Lidocaína a 2%	Epinefrina 1:250.000	90	175
Lidocaína a 2%	Epinefrina 1:50.000	88	210

Adaptado de Keesling GG, Hinds EC: Optimal concentrations of epinephrine in lidocaine solutions, *J Am Dent Assoc* 66: 337-340, 1963.
Nota: Os dados foram obtidos por cirurgiões-dentistas com pacientes submetidos a exodontia. As durações média e máxima da anestesia foram avaliadas pela luxação dental e pelo uso de sondas para os efeitos em tecidos moles. Todas as injeções foram bloqueios do nervo alveolar inferior; 24 pacientes foram incluídos em cada grupo.

administração de anestésicos locais com vasoconstritores em pacientes cardíacos caso necessário para uma anestesia adequada, uma vez que os benefícios de um controle satisfatório da dor eram maiores que os riscos impostos por quantidades pequenas de vasoconstritor.[35] A validade dessa afirmativa depende do grau de estresse do paciente e da quantidade, velocidade e forma de injeção da solução contendo epinefrina.

Nas últimas três décadas, diversos estudos bem controlados evidenciaram um aumento significativo nas concentrações plasmáticas de catecolaminas em repouso e alterações em algumas medidas da função cardíaca (p. ex., aumento no volume sistólico), mesmo com as pequenas quantidades de vasoconstritores utilizadas na Odontologia.[21,26,32,47] Como ilustrado na Figura 6-5, a injeção intraoral de lidocaína com epinefrina 1:100.000 para remoção de terceiros molares impactados resultou em aumento significativo nos níveis circulantes de epinefrina em comparação com a injeção de um anestésico local sem vasoconstritor.[48] Embora uma elevada dose terapêutica tenha sido utilizada nesse estudo, a injeção de um único tubete de anestésico local com epinefrina 1:100.000 pode dobrar temporariamente a concentração plasmática de epinefrina.[51] Normalmente assume-se que a quantidade de epinefrina liberada pela medula suprarrenal durante um estresse agudo é bastante superior à contida em tubetes de anestesia local. Com as doses alcançadas clinicamente, como mostrado na Figura 6-5, o aumento induzido pelo estresse na concentração de epinefrina no grupo "sem epinefrina" correspondeu a uma pequena fração (em torno de 14%) da obtida após a injeção intraoral de oito tubetes de lidocaína com epinefrina 1:100.000.

Com base nesses resultados, um relatório conjunto da American Heart Association e da American Dental Association concluiu que "os agentes vasoconstritores devem ser utilizados em soluções anestésicas locais durante a prática odontológica apenas quando estiver claro que o procedimento será encurtado ou que a analgesia obtida será mais profunda", que "cuidados extremos devem ser tomados para evitar injeção intravascular" e que "deve ser utilizada a mínima quantidade possível de vasoconstritor".[22] Estudos mais recentes confirmam essas recomendações (ver Bibliografia). Como alternativa, demonstrou-se que preparações anestésicas locais eficazes sem agentes vasoconstritores (p. ex., mepivacaína a 3%) podem causar anestesia local clinicamente efetiva, especialmente para procedimentos de bloqueio nervoso (Cap. 16).

Com frequência, é necessário realizar retração gengival para procedimentos cirúrgicos dentários e para preparar moldagens. Além de adstringentes, como o zinco ou sais de alumínio, existem disponíveis fios retratores de algodão impregnados com epinefrina racêmica (isômeros *d* e *l*), contendo até 1,2 mg de fármaco por polegada (2,54 cm) de fio. A epinefrina racêmica tem aproximadamente metade da potência da *l*-epinefrina, pois a *d*-epinefrina possui cerca de 1/15 da atividade da *l*-epinefrina.

Entretanto, se essas grandes quantidades de epinefrina representam um risco a um paciente normal e a pacientes com doença cardiovascular depende de vários fatores. Estudos experimentais e clínicos indicam que se o epitélio estiver lesionado ou se a vasculatura estiver exposta, o que é comum em grandes procedimentos de restauração, pode haver uma absorção relativamente alta dos vasoconstritores. A absorção sistêmica é caracterizada por sinais de ansiedade, pressão arterial e frequência cardíaca elevadas, e arritmias eventuais. Esses efeitos podem ser extremamente graves em um paciente com doença cardiovascular ou em um paciente que esteja fazendo uso de um fármaco que reduza a captação ou, por outro lado, aumente a atividade dos agentes adrenérgicos. Por causa dessa preocupação, os fios de retração impregnados com epinefrina são utilizados com frequência muito menor que outros tipos de fios de retração.

Existem diversos produtos disponíveis para controlar o sangramento capilar que pode ocorrer em procedimentos cirúrgicos nos tecidos gengivais, como o cloridrato de epinefrina (1:1.000) e a fenilefrina (1:100) de uso tópico. Em alguns casos, pode ser recomendado o uso de soluções mais concentradas, mas isso pode aumentar o risco de problemas cardiovasculares sem aumentar de maneira significativa a eficácia na redução da hemorragia.

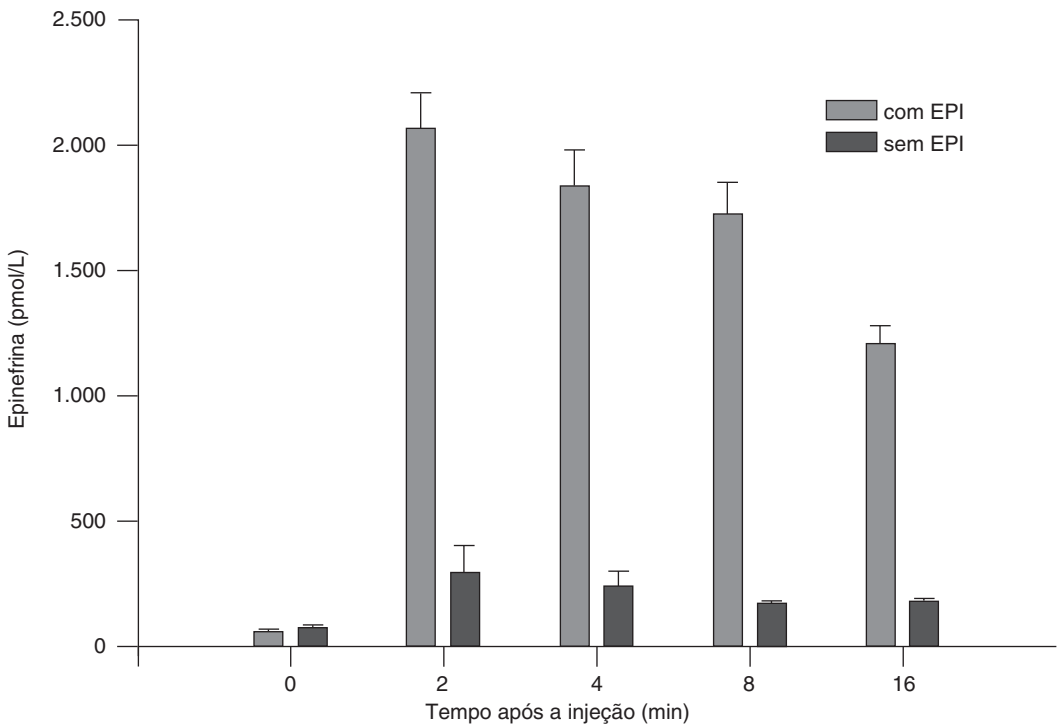


FIGURA **6-5** Efeitos de injeções intraorais de anestésicos locais sobre a concentração plasmática de epinefrina. Foram injetados 14,4 mL de lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 (*com EPI*, dose total de epinefrina 144 μg) ou mepivacaína a 3% sem vasoconstritor (*sem EPI*), em condição aleatória e duplo-cega, em pacientes submetidos a cirurgia oral não sedados (n = 26). No topo de cada barra indica-se o erro padrão. (Adaptado de Troullos ES, Hargreaves KM, Goldstein DS, *et al*: Epinephrine supresses stress-induced increases in plasma immunoreactive β-endorphin in humans, *J Clin Endocrinol Metab* 69: 546-551, 1989.)

AGONISTAS ADRENÉRGICOS

Nome não comercial (genérico)[i]	*Nome comercial (marca)*[†]
Produtos para uso oftálmico	
Midriáticos	
Hidroxianfetamina[ii]	
Fenilefrina	Fenilefrina 10% (**G**)
Descongestionantes	
Nafazolina	Claroft
Oximetazolina	Afrin Oftálmico
Fenilefrina	Anestésico (associado a tetracaína)
Tetrizolina (tetrazolina)	Fenidex, Mirabel
Fármacos antiglaucomatosos (Capítulo 8)	
Produtos para o trato respiratório	
Descongestionantes nasais	
Efedrina	Rinisone (associado a nafazolina etc.)
Epinefrina[ii]	
Nafazolina	Novosoro NF
Oximetazolina	Freenal
Fenilefrina	Decongex Plus (associado a bronfeniramina)
Propilexedrina[ii]	
Pseudoefedrina	Tylenol Sinus (assoc. com paracetamol)
Tetrizolina (tetrazolina)[ii]	
Xilometazolina	Otrivina
Medicamentos para resfriado comum	
Essas preparações consistem em anti-histamínicos, analgésicos, supressores da tosse, outros fármacos e um dos seguintes agonistas adrenérgicos:	
Fenilefrina	Anagripe, Naldecon, Resfenol
Pseudoefedrina	Actifedrin, Histadin D, Perfenol
Broncodilatadores	
Salbutamol	Aerojet
Bitolterol	
Efedrina	
Epinephrine	Marax (associado a hidroxizina, teofilina)
Epinefrina	Drenalin
Etilefrina (etilnorepinefrina)	Etilefril[iii]
Formoterol	Foradil Cápsulas
Isoetarina[ii]	
Isoprenalina (isoproterenol)[ii]	
Levossalbutamol[ii]	
Orciprenalina (metaproterenol)[ii]	
Pirbuterol[ii]	
Salmeterol	Serevent
Terbutalina	Bricanyl Broncodilatador

AGONISTAS ADRENÉRGICOS — cont.

Nome não comercial (genérico)[i]	*Nome comercial (marca)*[†]
Produtos para o sistema cardiovascular	
Vasoconstritores e estimulantes cardíacos	
Dobutamina	Dobutanil
Dopamina	Dopacris
Efedrina	Efedrin
Epinefrina	Drenalin
Isoprenalina (isoproterenol)[ii]	
Corbadrina (levonordefrina, metilnorepinefrina)[ii]	
Mefentermina[ii]	
Metaraminol[ii]	
Metoxamina[ii]	
Midodrina[ii]	
Norepinefrina (noradrenalina)	Norepina
Fenilefrina	Fenilefrin
Agentes anti-hipertensivos	
Clonidina	Atensina
Fenoldopam[ii]	
Guanabenzo[ii]	
Guanfacina[ii]	
Metildopa	
Metildopato[ii]	FURP-Metildopa (**G**)
Estimulantes do SNC e anorexígenos	
Anfetamina[ii]	
Benzfetamina[ii]	
Dexmetilfenidato[ii]	
Dexanfetamina (dextroanfetamina)[ii]	
Anfepramona (dietilpropiona)	Hipofagin S
Fendimetrazina[ii]	
Fentermina[ii]	
Metanfetamina[ii]	
Metilfenidato	Concerta, Ritalina
Modafinila	Stavigile
Pemolina[ii]	
Sibutramina	Biomag, Redulip
Outros	
Tratamento de hemorroida	
Dexmedetomidina[ii]	

[†]Nesta coluna, os medicamentos *Genéricos* estão indicados com a letra **G** em negrito.

Notas da Revisão Científica:

[i]"Nome genérico" — nesta tabela e em todas as demais no final de cada capítulo deste livro — é o nome fantasia do fármaco, abreviado, para facilitar o uso em substituição ao nome sistemático (p. ex., segundo as normas da IUPAC, a efedrina é o (1R,2S)-2-(metilamino)-1-fenilpropan-1-ol).

O leitor não deve confundir essa nomenclatura com o **medicamento Genérico**, uma preparação cuja biodisponibilidade e bioequivalência devem ser regulamentadamente iguais às do medicamento de referência (de marca), de menor custo etc.

[ii]Atualmente não disponível no Brasil.

[iii]Indicado como hipertensor arterial.

EFEITOS ADVERSOS

Quase todos os efeitos adversos dos agonistas adrenérgicos são dose-dependentes. As reações tóxicas podem resultar da administração de uma dose muito grande, injeção intravascular acidental, captação reduzida do fármaco, maior sensibilidade ou número aumentado de receptores adrenérgicos, ou doses terapêuticas administradas em um paciente com doença cardiovascular preexistente. Quantidades relativamente pequenas de epinefrina podem causar efeitos potencialmente graves em pacientes com alta suscetibilidade. Geralmente, doses de epinefrina superiores a 0,5 mg podem causar complicações mais graves; doses iguais ou superiores a 4 mg podem ser letais, embora haja relato de um paciente que sobreviveu a uma injeção de 30 mg.[49] Para reduzir o número de acidentes, é necessário calcular a dose correta, ler atenciosamente as bulas e realizar uma história médica completa do paciente. Revisões da literatura mostram que são raras as reações adversas relatadas atribuídas aos vasoconstritores utilizados com anestésicos locais na Odontologia.[6,49]

Os efeitos tóxicos mais graves da epinefrina são os distúrbios cardíacos, com o aumento da estimulação do coração acarretando isquemia do miocárdio, possível ataque cardíaco e arritmias, incluindo fibrilação ventricular. Os pacientes com histórico de hipertireoidismo não controlado, hipertensão ou *angina pectoris* são particularmente suscetíveis aos efeitos adversos desses agentes. Se a epinefrina for administrada a um paciente que esteja fazendo uso de um fármaco bloqueador não seletivo de receptores β-adrenérgicos, como o propranolol (Cap. 7), a estimulação dos receptores α sem oposição pode causar vasoconstrição excessiva. O aumento da pressão arterial após uma administração parenteral rápida pode ser grave o suficiente para resultar em crise hipertensiva, que pode provocar distúrbios cardíacos ou um acidente vascular encefálico.[11] A superdosagem de fármacos que estimulam principalmente os receptores α-adrenérgicos pode causar vasoconstrição excessiva. A injeção de qualquer vasoconstritor em uma região suscetível a isquemia, como os dedos das mãos e dos pés, pode causar necrose tecidual local.

As reações do SNC aos fármacos simpatomiméticos clássicos incluem nervosismo, excitabilidade, insônia, tonteira e tremores. O uso prolongado de anfetaminas pode levar a sintomas psicóticos. Os efeitos colaterais mais comuns dos agentes anti-hipertensivos agonistas α_2 de ação central são tonturas, sonolência e xerostomia. Esta última parece ser mais acentuada com a clonidina e o guanabenzo. Outros efeitos adversos relatados incluem constipação, disfunção sexual, distúrbios centrais, bradicardia e hipotensão excessiva. Um efeito adverso particularmente importante é a hipertensão rebote de graves proporções se o uso desses fármacos for interrompido abruptamente.

A metildopa pode, peculiarmente, provocar hepatite, com febre que pode chegar a níveis preocupantes (40,6 °C). Em geral, a função hepática retorna ao normal com a interrupção do uso desse fármaco. A reação mostrou estar relacionada com a transformação da metildopa em compostos reativos que se combinam covalentemente com macromoléculas celulares.[9] Outros efeitos adversos da metildopa incluem sinais de parkinsonismo, hiperprolactinemia e anemia hemolítica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arnold A, McAuliff JP, Colella DF, et al: The β_2-receptor mediated glycogenolytic responses to catecholamines in the dog. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 176:451-457, 1968.
2. Benoit PW: Microscarring in skeletal muscle after repeated exposures to lidocaine with epinephrine. *J Oral Surg* 36:530-533, 1978.
3. Braun H: Über einige neue örtliche Änasthetica (Stovain, Alypin, Novacain). *Deutsche Med Wochens* 31:1667-1671, 1905.
4. Bylund DB, Eikenberg DC, Hieble JP, et al: International Union of Pharmacology nomenclature of adrenoceptors. *Pharmacol Rev* 46:121-136, 1994.
5. Calhoun NR: Dry socket and other postoperative complications. *Dent Clin North Am* 15:337-348, 1971.
6. Campbell RL: Cardiovascular effects of epinephrine overdose: case report. *Anesth Prog* 24:190-193, 1977.
7. Cannell H, Walters H, Beckett AH, et al: Circulating levels of lignocaine after perioral injections. *Br Dent J* 138:87-93, 1975.
8. Drugs used in extrapyramidal movement disorders. In: *Drug evaluations annual 1995*, Chicago, 1995, American Medical Association.
9. Dybing E, Nelson SD, Mitchell JR, et al: Oxidation of α-methyldopa and other catechols by cytochrome P-450-generated superoxide anion: possible mechanism of methyldopa hepatitis. *Mol Pharmacol* 12:911-920, 1976.
10. Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 56:331-349, 2004.
11. Foster CA, Aston SJ: Propranolol-epinephrine interaction: a potential disaster. *Plast Reconstr Surg* 72:74-78, 1983.
12. Fuller RW, Roush BW: Substrate-selective and tissue-selective inhibition of monoamine oxidase. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 198:270-276, 1972.
13. Funakoshi Y, Iwai S, Kaneda H, et al: Hemodynamic effects of locally applied epinephrine used with various general anesthetic techniques. *J Oral Surg* 35:713-718, 1977.
14. Gerke DC, Ahrns B, Frewin DB, et al: The effect of local anaesthetics on the neural uptake of catecholamines in isolated arteries—a histochemical study. *Aust J Exp Biol Med Sci* 54:601-604, 1976.
15. Gingrich JA, Caron MG: Recent advances in the molecular biology of dopamine receptors. *Annu Rev Neurosci* 16:299-321, 1993.
16. Goldberg LI, Kohli JD: Peripheral dopamine receptors: classification based on potency series and specific antagonism. *Trends Pharmacol Sci* 4:64-66, 1983.
17. Greenhill LL: Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatr Clin North Am* 15:1-27, 1992.
18. Guanfacine for hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 29:49-50, 1987.
19. Hanbauer I: Regulation of tyrosine hydroxylase in carotid body. *Adv Biochem Psychopharmacol* 16:275-280, 1977.
20. Hieble JP, Bylund DB, Clarke DE, et al: International Union of Pharmacology. X. Recommendation for nomenclature of α_1-adrenoceptors: consensus update. *Pharmacol Rev* 47:267-270, 1995.
21. Jastak JT, Yagiela JA: Vasoconstrictors and local anesthesia: a review and rationale for use. *J Am Dent Assoc* 107:623-630, 1983.
22. Kaplan EL, editor: *Cardiovascular disease in dental practice*, Dallas, 1986, American Heart Association.
23. Katz RL, Epstein RA: The interaction of anesthetic agents and adrenergic drugs to produce cardiac arrhythmias. *Anesthesiology* 29:763-784, 1968.
24. Keesling GR, Hinds EC: Optimal concentration of epinephrine in lidocaine solutions. *J Am Dent Assoc* 66:337-340, 1963.
25. Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al: Phenylpropanolamine and the risk of hemorrhagic stroke. *N Engl J Med* 343:1826-1832, 2000.
26. Knoll-Kohler E, Frie A, Becker J, et al: Changes in plasma epinephrine concentration after dental infiltration anesthesia with different doses of epinephrine. *J Dent Res* 68:1098-1101, 1989.
27. Kopin IJ: Monoamine oxidase and catecholamine metabolism. *J Neural Transm Suppl* 41:57-67, 1994.
28. Kopin IJ: Catecholamine metabolism: basic aspects and clinical significance. *Pharmacol Rev* 37:333-364, 1985.
29. Lal H, Fielding S: Clonidine in the treatment of narcotic addiction. *Trends Pharmacol Sci* 4:70-71, 1983.
30. Lauschke A, Teichgräber UKM, Frei U, et al: "Low-dose" dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 69:1669-1674, 2006.
31. Leier CV: Current status of non-digitalis positive inotropic drugs. *Am J Cardiol* 69:120G-129G, 1992.
32. Lipp M, Dick W, Daublander M, et al: Exogenous and endogenous plasma levels of epinephrine during dental treatment under local anesthesia. *Reg Anesth* 18:6-12, 1993.
33. Lomasney JW, Cotecchia S, Lefkowitz RT, et al: Molecular biology of α-adrenergic receptors: implications for further classification and structure-function relationships. *Biochem Biophys Acta* 1095:127-139, 1991.
34. Malta E, McPherson GA, Raper C: Selective β_1-adrenoceptor agonists—fact or fiction? *Trends Pharmacol Sci* 6:400-403, 1985.
35. Management of dental problems in patients with cardiovascular disease. Council on Dental Therapeutics, American Dental Association and American Heart Association joint report. *J Am Dent Assoc* 68:333-342, 1964.
36. Michel MC, Kenny B, Schwinn DA: Classification of α_1-adrenoceptor subtypes. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 352:1-10, 1995.
37. Minneman KP, Theroux TL, Hollinger S, et al: Selectivity of agonists for cloned α_1-adrenergic receptor subtypes. *Mol Pharmacol* 46:929-936, 1994.
38. Murphy MB, Elliott WJ: Dopamine and dopamine receptor agonists in cardiovascular therapy. *Crit Care Med* 18:S14-S18, 1990.
39. Nelson HS: β-Adrenergic bronchodilators, *N Engl J Med* 333:499-507, 1995.

40. Piascik MT, Perez DM: α_1-Adrenergic receptors: new insights and directions. *J Pharmacol Exp Ther* 298:403-410, 2001.
41. Priori SG, Napolitano C, Schwartz PJ: Cardiac receptor activation and arrhythmogenesis. *Eur Heart J* 14(Suppl E):20-26, 1993.
42. Rabe KF, Jorres R, Nowark D, et al: Comparison of the effects of salmeterol and formoterol on airway tone and responsiveness over 24 hours in bronchial asthma. *Am Rev Respir Dis* 147:1436-1441, 1993.
43. Ruffolo RR Jr, Nichols AJ, Stadel JM, et al: Pharmacologic and therapeutic applications of α_2-adrenoceptor subtypes. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33:243-279, 1993.
44. Schenarts PJ, Sagraves SG, Bard MR, et al: Low-dose dopamine: a physiologically based review. *Curr Surg* 63:219-225, 2006.
45. Sibley DR, Monsma FJ Jr: Molecular biology of dopamine receptors. *Trends Pharmacol Sci* 13:61-69, 1992.
46. Strader CD, Candetore MR, Hill WS, et al: Identification of two serine residues involved in agonist activation of the β-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 264:13572-13578, 1989.
47. Troullos ES, Goldstein DS, Hargreaves KM, et al: Plasma epinephrine levels and cardiovascular response to high administered doses of epinephrine contained in local anesthesia. *Anesth Prog* 34:10-13, 1987.
48. Troullos ES, Hargreaves KM, Goldstein DS, et al: Epinephrine suppresses stress-induced increases in plasma immunoreactive β-endorphin in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 69:546-551, 1989.
49. Verrill PJ: Adverse reactions to local anaesthetics and vasoconstrictor drugs. *Practitioner* 214:380-387, 1975.
50. Wilhelmi BJ, Blackwell SJ, Miller JH, et al: Do not use epinephrine in digital blocks: myth or truth? *Plast Reconstr Surg* 107:393-397, 2001.
51. Yagiela JA: Local anesthetics. *Anesth Prog* 38:128-141, 1991.

BIBLIOGRAFIA

Bader JD, Bonito AJ, Shugars DA: Cardiovascular effects of epinephrine in hypertensive dental patients. *Summary, Evidence Report/Technology Assessment: Number 48*, AHRQ Publication No. 02-E006, Rockville, MD, 2002, Agency for Healthcare Research and Quality. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/bv.fcgi?rid=hstat1.chapter.71824. Accessed January 10, 2009.

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: The biochemical basis of neuropharmacology, ed 8, New York, 2003, Oxford University Press.

Jowett NI, Cabot LB: Patients with cardiac disease: considerations for the dental practitioner, *Br Dent J* 189:297-302, 2000.

Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC: Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience, New York, 2001, McGraw-Hill.

Ruffolo RR Jr, Hieble JP: Alpha-adrenoceptors, *Pharmacol Ther* 61:1-64, 1994.

Wong J: Adjuncts to local anesthesia: separating fact from fiction, *J Can Dent Assoc* 67:391-397, 2001.

CAPÍTULO 7

Antagonistas Adrenérgicos

MICHAEL T. PIASCIK E PETER W. ABEL

A compreensão acerca dos mecanismos de transmissão no sistema nervoso simpático tem crescido significativamente como resultado do melhor entendimento sobre as ações dos fármacos; de uma melhor visão sobre receptores e das vias de segundos mensageiros que utilizam; e da extensiva investigação de doenças importantes, tais como insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana e hipertensão. A consequência desse trabalho tem sido o desenvolvimento de inúmeros agentes farmacológicos novos que possuem mecanismos de ação cada vez mais seletivos. O Capítulo 5 discute os mecanismos teóricos pelos quais os fármacos produzem seus efeitos sobre o sistema nervoso autônomo (Tabela 5-2). Todos os fármacos discutidos neste capítulo interferem na transmissão do sistema nervoso simpático. Embora apresentem mecanismos de ação distintos, tais fármacos são coletivamente denominados *antagonistas adrenérgicos* ou *simpatolíticos*. A maioria dos antagonistas adrenérgicos são antagonistas competitivos tanto de receptores α- como β-adrenérgicos. Em consequência, esses agentes bloqueiam as ações dos neurotransmissores endógenos epinefrina e norepinefrina, e de agonistas adrenérgicos administrados exogenamente, sendo também denominados *bloqueadores de receptores adrenérgicos*.

Um grupo de agentes com atividade simpatolítica é composto por fármacos que são agonistas de receptores α_2-adrenérgicos em certos núcleos cerebrais importantes no controle da função cardiovascular (Cap. 6). Estes fármacos reduzem a pressão sanguínea fundamentalmente por diminuição da descarga simpática para os efetores cardiovasculares. Alguns agentes de interesse principalmente histórico são conhecidos coletivamente como *fármacos bloqueadores de neurônios adrenérgicos*. Tais agentes atuam nos terminais nervosos para exercer seus efeitos simpatolíticos e são discutidos no Capítulo 28.

HISTÓRIA

As evidências da possibilidade de utilização de fármacos para antagonizar as ações de outros agentes farmacológicos surgiram logo após o isolamento e a síntese da epinefrina. Em 1906, Dale percebeu que certos alcaloides isolados do ergot, produzido por um fungo causador da doença dos grãos de centeio, bloqueavam a capacidade da epinefrina em aumentar a pressão sanguínea arterial. Após uma injeção de ergotoxina (uma mistura de alcaloides do ergot), observava-se um efeito hipotensor em resposta ao tratamento com epinefrina; Dale apropriadamente denominou esse fenômeno como resposta de inversão da epinefrina".[9] Esses estudos iniciais também forneceram o primeiro exemplo de antagonismo seletivo, ao demonstrarem que os derivados do ergot eram capazes de bloquear algumas ações da epinefrina. Essa ideia de antagonismo seletivo permanece um aspecto importante no desenvolvimento e utilização de fármacos.

O trabalho pioneiro de Ahlquist[1] no delineamento dos receptores α- e β-adrenérgicos forneceu o panorama necessário à classificação mais sistemática dos antagonistas da função do sistema nervoso simpático. Em 1947, Nickerson & Goodman[21] relataram o desenvolvimento da dibenamina, um agente capaz de exercer bloqueio irreversível do receptor α-adrenérgico, que inibia certas respostas à epinefrina exógena e à estimulação de nervos adrenérgicos. O bloqueio seletivo de receptores α-adrenérgicos pela ergotoxina também explicou a inversão da epinefrina descrita por Dale.[9] A fentolamina e as imidazolinas correlatas constituem os exemplos mais precoces de antagonistas competitivos não seletivos de receptores α-adrenérgicos. Atualmente já foram obtidos antagonistas seletivos de receptores α_1- e α_2-adrenérgicos. O diclororisoproterenol foi o primeiro bloqueador de receptor β-adrenérgico a ser desenvolvido. O primeiro β-bloqueador clinicamente útil a ser introduzido foi o propranolol, o qual bloqueia receptores β_1- e β_2-adrenérgicos; a partir de então, foram descobertos antagonistas seletivos para receptores adrenérgicos β_1. Sabemos atualmente que existem pelo menos nove receptores adrenérgicos (α_{1A}, α_{1B}, α_{1D}, α_{2A}, α_{2B}, α_{2C}, β_1, β_2 e β_3). Estão sendo desenvolvidos antagonistas cada vez mais seletivos para cada um desses receptores, com o objetivo de produzir fármacos capazes de interferir especificamente no receptor envolvido em determinada condição fisiopatológica sem bloquear outros receptores, o que acarretaria efeitos colaterais indesejáveis.

Além dos efeitos sobre receptores adrenérgicos, descobriu-se que a transmissão do sistema nervoso simpático também poderia ser alterada por meio de ações exercidas diretamente no terminal nervoso. O fármaco bretílio interfere na liberação de norepinefrina em resposta à estimulação do nervo.[4] Também foram desenvolvidos outros fármacos que interferem na função neuronal ao nível da terminação nervosa. A reserpina depleta a norepinefrina armazenada nesses terminais nervosos.[5] A metirosina (α-metil-L-tirosina) inibe competitivamente a tirosina hidroxilase, que é a enzima limitante na síntese de norepinefrina.[11] Entretanto, esses simpatolíticos não apresentam efeitos terapêuticos tão benéficos quanto os dos antagonistas seletivos de receptores, uma vez que sua administração está associada a muitos efeitos adversos desagradáveis. No século XXI, o uso de tais agentes tem sido reduzido e relegado apenas a citações históricas. Os Capítulos 5, 12 e 28 fornecem breves descrições desses fármacos.

ANTAGONISTAS SELETIVOS DO RECEPTOR α_1-ADRENÉRGICO

Como visto no Capítulo 5, os receptores α_1-adrenérgicos localizam-se predominantemente nas membranas pós-juncionais em glândulas e musculatura lisa. Os receptores α_1-adrenérgicos associados à musculatura lisa de artérias e veias exercem papel importante na promoção de vasoconstrição e na regulação da pressão sanguínea arterial sistêmica e do fluxo sanguíneo. Esses receptores também são importantes na regulação do tônus da musculatura lisa não vascular, como a do colo da bexiga urinária e da cápsula

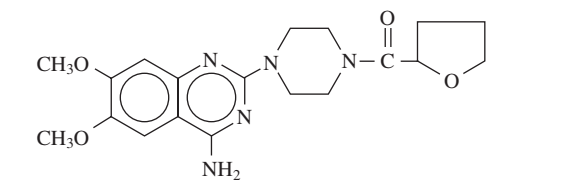
da próstata. Há evidências mais recentes de que o receptor α_1-adrenérgico tem papel na regulação do crescimento hipertrófico, na geração de espécies reativas do oxigênio e na morte celular apoptótica. O antagonismo desses eventos celulares também pode ser a razão pela qual os bloqueadores de receptor α_1-adrenérgico são efetivos no tratamento da hiperplasia benigna da próstata. Encontram-se receptores α_2-adrenérgicos na membrana neuronal pré-juncional, onde desempenham um papel autorregulador inibindo a liberação de norepinefrina. Esses receptores também são encontrados pós-juncionalmente, nas membranas de células das ilhotas pancreáticas, na musculatura lisa e em plaquetas.[17]

Prazosina e Análogos

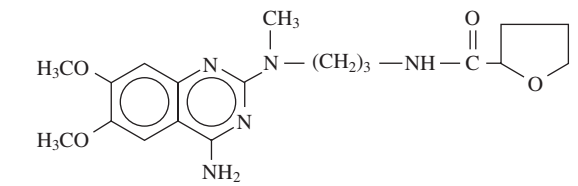
Os primeiros antagonistas visando o receptor α_1-adrenérgico não eram seletivos (ver adiante) e também bloqueavam o receptor α_2. O uso desses fármacos como agentes anti-hipertensivos não era apropriado, presumivelmente por causa desse bloqueio adicional. As desvantagens associadas ao bloqueio não seletivo de receptores α inspiraram a busca por agentes que apresentassem seletividade para receptores.

O primeiro antagonista de receptores α_1-adrenérgicos terapeuticamente útil a ser desenvolvido foi a prazosina (Figura 7-1).[3] A terazosina e a doxazosina são análogos estruturais introduzidos posteriormente. Apesar de tais agentes diferirem quanto às propriedades farmacocinéticas, apresentam o mesmo mecanismo de ação. Os antagonistas do receptor α_1-adrenérgico bloqueiam a ação efetora de neurotransmissores simpáticos e de agonistas α_1-adrenérgicos administrados exogenamente. A prazosina e os compostos correlatos apresentam essencialmente o mesmo grau de afinidade pelos três subtipos (α_{1A}, α_{1B} e α_{1D}) do receptor α_1-adrenérgico.

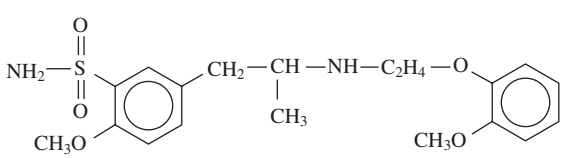
Em consequência do bloqueio α_1-adrenérgico da musculatura lisa, a prazosina dilata arteríolas e veias, e ambos os eventos contribuem para a hipotensão observada com o uso deste fármaco. O bloqueio da musculatura lisa arterial promove hipotensão em função da redução da resistência periférica. A venodilatação resultante do bloqueio de receptores α_1 venosos diminui a pré-carga cardíaca. Comparada aos antagonistas não seletivos de receptor α, a prazosina causa menos taquicardia, um aumento menos intenso do débito cardíaco e menor liberação de renina.[3]



Prazosina



Alfuzosina



Tansulosina

FIGURA **7-1** Fórmulas estruturais de três agentes bloqueadores α_1-adrenérgicos.

Absorção, destino e eliminação

A absorção da prazosina é variável, sendo que 40–70% da dose oral tornam-se sistemicamente biodisponíveis. Uma grande porcentagem do fármaco circulante no plasma liga-se à α_1-glicoproteína ácida. A meia-vida plasmática é de aproximadamente 2 a 3 horas, sendo necessário administrar duas a três doses ao dia. A maior parte do fármaco é desmetilada e conjugada no fígado. Alguns metabólitos da prazosina são farmacologicamente ativos e contribuem para seu efeito terapêutico. Os metabólitos são eliminados na bile.

Sendo quase completamente absorvida após administração oral, a terazosina apresenta maior biodisponibilidade do que a prazosina. Também liga-se intensamente a proteínas plasmáticas. Com uma meia-vida de aproximadamente 12 horas, o fármaco pode ser administrado apenas uma vez ao dia. É extensivamente metabolizado no fígado, havendo formação tanto de metabólitos ativos como inativos. Cerca de 60% do fármaco são eliminados pela bile e 40% na urina.

Após administração oral, a biodisponibilidade sistêmica da doxazosina é de 60–70%. De modo semelhante aos demais membros dessa classe de compostos, a doxazosina circula ligada fortemente a proteínas plasmáticas, sendo extensivamente metabolizada e eliminada através da bile e da urina. Sua meia-vida varia de 10 a 20 horas, conferindo-lhe ação duradoura.

Usos terapêuticos

A prazosina, a terazosina e a doxazosina podem ser empregadas em monoterapia para o tratamento de hipertensão (Cap. 28). A terazosina e a doxazosina, ambas administradas uma vez ao dia, podem oferecer vantagens em relação à prazosina, cujas doses devem ser administradas mais frequentemente. Por outro lado, os três fármacos produzem efeitos clínicos semelhantes. Embora a prazosina e seus análogos possam aliviar os sinais e sintomas da insuficiência cardíaca congestiva (devido à redução da pré e pós-carga), não se demonstrou aumento da sobrevida de pacientes com a doença.[20,23] Em uma triagem clínica mais recente, o estudo ALLHAT, o ramo referente à doxazosina foi descontinuado em decorrência do aumento de riscos cardiovasculares em comparação com tratamentos alternativos.[20] Este achado resultou em significativa redução do uso de análogos da prazosina na terapêutica anti-hipertensiva. Estes fármacos não apresentam efeitos adversos sobre lipídeos ou colesterol, e podem ser particularmente úteis no tratamento de pacientes hiperlipidêmicos.[7,18] Em decorrência do bloqueio de receptores α_1-adrenérgicos associados à musculatura lisa do colo da bexiga e da próstata, causando redução da pressão na uretra e melhora do fluxo urinário, a prazosina e seus análogos também são eficazes no tratamento da hiperplasia prostática benigna. Devido ao longo tempo de meia-vida que apresentam, para esta indicação podem preferir-se a terazosina e a doxazosina, em vez da prazosina.[7,18]

Efeitos adversos

A hipotensão ortostática ou postural é uma preocupação em potencial com os análogos da prazosina. Há maior probabilidade de o efeito ocorrer com a administração inicial, sendo conhecido como síncope da "primeira dose". A hipotensão sucede com a queda da pressão sanguínea arterial em mais de 20 mmHg ao passar para a posição em pé. Nessa situação, há diminuição da perfusão cerebral e o indivíduo pode sentir-se tonto, ter vertigens ou desmaiar. Na mudança da posição deitada para em pé, o sangue tende a acumular-se nas extremidades inferiores por ação da gravidade. Todavia, vários reflexos, incluindo a venoconstrição mediada pelo simpático, minimizam esse acúmulo e mantêm a perfusão cerebral. Se tais ações reflexas não ocorrem, pode sobrevir hipotensão ortostática. Por bloqueio dos receptores α_1 associados à musculatura lisa venosa, os fármacos prazosina-símiles inibem a vasoconstrição simpática associada às alterações posturais.

A terapia com prazosina e seus análogos deve ser inicialmente instituída com doses baixas, seguida de aumento gradual das doses no decorrer do tratamento. Esses fármacos podem causar retenção líquida e edema; pode ser necessário administrar um diurético simultaneamente. Um efeito adverso associado ao uso de fármacos prazosina-símiles recentemente relatado é a síndrome da íris flá-

cida inoperável (*inoperable floppy iris syndrome*, IFIS). Essa síndrome ocorre durante cirurgia de facoemulsificação da catarata. Nesse procedimento, a catarata é rompida com auxílio de ultrassom para em seguida ser removida por aspiração. Esse delicado procedimento requer dilatação da pupila por administração de um agonista α-adrenérgico. A dilatação pupilar é bloqueada pela prazosina. Além disso, a íris flácida é de difícil manipulação e obstrui o campo cirúrgico, dificultando a cirurgia e aumentando o risco de complicações. O tratamento com prazosina ou seus análogos deve ser suspenso antes de iniciar procedimentos para cirurgia de catarata. Outros efeitos adversos compreendem boca seca, vertigens, cefaleia, congestão nasal e fadiga.

Alfuzosina

A alfuzosina (Figura 7-1) é um análogo da prazosina que bloqueia seletivamente os receptores α_1-adrenérgicos associados à próstata.[19] A alfuzosina liga-se a outros receptores α_1-adrenérgicos com a mesma afinidade; não está bem esclarecida a razão pela seletividade em relação à próstata, mas parece relacionar-se com o acúmulo seletivo do fármaco no tecido prostático. Devido a essa afinidade, doses terapêuticas de alfuzosina apresentam pouco efeito sobre a pressão sanguínea arterial sistêmica, sendo muito pouco provável que causem síncope. Entretanto, a IFIS continua sendo uma preocupação quando se utiliza a alfuzosina. O fármaco é bem absorvido e está disponível para administração em dose única diária.

Tansulosina

A tansulosina (Figura 7-1) é o primeiro antagonista clinicamente disponível a bloquear subtipos específicos de receptor α_1-adrenérgico: os subtipos α_{1A} e α_{1D}. O receptor α_{1A}-adrenérgico medeia a contração da musculatura lisa prostática humana.[26] Dada a sua alta afinidade por esse receptor, a tansulosina é utilizada com êxito no tratamento da hiperplasia prostática benigna. A seletividade desse composto pela próstata reflete-se na pequena queda da pressão sanguínea após administração de doses terapêuticas. A tansulosina apresenta boa absorção após administração oral e circula fortemente ligada a proteínas plasmáticas. É extensamente metabolizada no fígado e eliminada pela urina na forma de produtos conjugados inativos. Comparada a outros antagonistas seletivos de receptor α_1, a tansulosina apresenta menor probabilidade de causar hipotensão ortostática e síncope.[7,18] Similarmente, contudo, seu uso tem sido associado a uma maior incidência de IFIS. Outros efeitos adversos são congestão nasal e erupção cutânea.

ANTAGONISTAS NÃO SELETIVOS DO RECEPTOR α-ADRENÉRGICO

Os fármacos bloqueadores de receptor α-adrenérgico não seletivos impedem a ação de transmissores adrenérgicos e agonistas simpatomiméticos em todos os subtipos desse receptor. Embora muitos fármacos exibam alguma atividade α-bloqueadora, apenas as imidazolinas e haloalquilaminas são classificadas e utilizadas clinicamente como antagonistas não seletivos de receptores α-adrenérgicos.

Imidazolinas

Os análogos das aminas adrenérgicas imidazolínicas estão entre os primeiros agentes bloqueadores adrenérgicos sintéticos a ser identificados. A fentolamina (Figura 7-2) é o único composto dessa classe ainda clinicamente disponível. Trata-se de um antagonista competitivo de receptores adrenérgicos α_1 e α_2. Esse fármaco também induz liberação de histamina, atua como colinomimético e bloqueia receptores de 5-hidroxitriptamina (serotonina, 5-HT). Terapeuticamente, as doses capazes de promover bloqueio adrenérgico também produzem efeitos colaterais atribuíveis a tais ações. Não obstante, respostas adversas relacionadas a diminuições significativas da resistência vascular periférica — como hipotensão — constituem os maiores problemas associados ao uso da fentolamina. A taquicardia reflexa é especialmente preocupante. O fármaco, ao bloquear os receptores α_2 pré-juncionais, interfere no

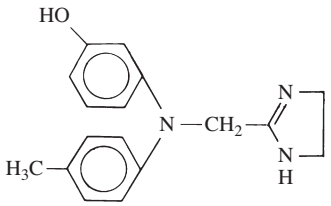


FIGURA **7-2** Fórmula estrutural da fentolamina.

mecanismo de retroalimentação negativa (autorregulação) que normalmente limita a quantidade de norepinefrina liberada em resposta a uma diminuição aguda da pressão sanguínea. Esta ausência de autorregulação leva à liberação excessiva de transmissor pelos nervos simpáticos que inervam o coração, possibilitando aumentos da frequência cardíaca suficientes para causar isquemia do miocárdio e parada cardíaca.[27,29]

O uso terapêutico da fentolamina tem sido muito restrito nos últimos anos. Tem sido realizada a infusão intravenosa desse fármaco para controlar episódios de hipertensão durante anestesias e na supervisão de pacientes com feocromocitoma durante o período pré e intraoperatório. A fentolamina também tem sido empregada em casos de suspensão do uso de clonidina e no tratamento de crises hipertensivas resultantes da interação entre inibidores da monoamino-oxidase (MAO) e aminas simpatomiméticas. Indicam-se injeções subcutâneas de fentolamina em casos de extravasamento de infusões de catecolaminas, principalmente de norepinefrina.

Mais recentemente, o uso do mesilato de fentolamina foi aprovado para a reversão do entorpecimento de tecidos moles decorrente da administração de anestésicos locais com vasoconstritores em procedimentos odontológicos não cirúrgicos. O fármaco apresenta-se sob a forma de cartuchos dentais (0,4 mg/cartucho de 1,7 mL) e é injetado da mesma maneira que o anestésico local quando o alívio da dor se torna desnecessário. A duração média da anestesia pós-tratamento nos lábios superior e inferior de adultos[16] e crianças[31] é reduzida em 85 minutos quando o mesilato de fentolamina é injetado ao final dos procedimentos de restauração e higiene dental com duração aproximada de 45 minutos. O retorno à função normal (p. ex., falar, sorrir, beber) ajusta-se ao retorno da sensação normal. É improvável que a fentolamina atue através da reversão do efeito vasoconstritor promovido pela injeção de epinefrina ou levonordefrina, as quais já devem ter desaparecido dos tecidos locais. Em vez disso, a fentolamina provavelmente aumenta o fluxo sanguíneo local promovendo o bloqueio do tônus simpático, acelerando a remoção do anestésico local nos neurônios locais. As doses de fentolamina utilizadas com essa finalidade (0,2 a 0,8 mg) são aproximadamente 10 vezes menores que as doses injetadas por via intravenosa para tratamento de emergências hipertensivas, sendo observados efeitos adversos similares aos descritos após uma injeção de placebo.

β-Haloalquilaminas

A fenoxibenzamina é o único composto pertencente à categoria das β-haloalquilaminas utilizado atualmente. É um fármaco classificado como antagonista de receptores adrenérgicos α_1 e α_2. A fenoxibenzamina inicialmente liga-se aos receptores de modo reversível, contudo passa por reações químicas que a tornam covalentemente ligada. A interação inicial é governada pelas mesmas forças de ligação química descritas no Capítulo 1. Durante o desenvolvimento do bloqueio, a presença de um agonista, ou mesmo de um fármaco α-bloqueador competitivo, diminui a atividade bloqueadora da fenoxibenzamina ao competir pela ligação com os receptores α-adrenérgicos. Quando o bloqueio desenvolve-se por completo, usualmente em cerca de 1 hora, nenhum fármaco consegue competir com sucesso pelo receptor porque a fenoxibenzamina já terá estabelecido uma ligação covalente estável. Este estágio do bloqueio é referido como sendo irreversível ou de não equilíbrio e possui meia-vida aproximada de 24 horas, com efeitos que persistem por vários dias. Semelhantemente à fentolamina, a fenoxibenzamina não é seletiva e bloqueia recep-

tores α_2 pré-juncionais responsáveis pela regulação da liberação da norepinefrina. Seus efeitos adversos estão amplamente relacionados com o bloqueio insuperável e duradouro dos receptores α. Entretanto, em doses elevadas, a fenoxibenzamina também inibe respostas à histamina, à acetilcolina e à serotonina, e bloqueia os sistemas de transporte responsáveis pela captação da norepinefrina nos tecidos.

Originalmente, esperava-se constatar a utilidade da fenoxibenzamina como anti-hipertensivo. Diversos efeitos inespecíficos e efeitos colaterais problemáticos têm restringido significativamente sua aplicação terapêutica. A fenoxibenzamina é empregada em tratamentos de longa duração do feocromocitoma durante a preparação para a cirurgia ou em pacientes considerados não elegíveis para uma cirurgia. Ainda que raramente, também tem sido utilizada para promover o relaxamento do esfíncter da bexiga em pacientes com paralisia motora da bexiga ou obstrução decorrente de hiperplasia prostática.

A maioria dos efeitos adversos da fenoxibenzamina são compartilhados por outros antagonistas de receptor α; contudo, frequentemente são mais intensos e prolongados com a fenoxibenzamina devido à natureza irreversível do bloqueio que exerce sobre o receptor. A redução da pressão sanguínea causada pelo bloqueio de receptores α_1 e α_2 pós-juncionais concomitante com a inibição dos receptores reguladores α_2 pré-juncionais e, talvez, com a recaptação de norepinefrina, resulta em uma proeminente atividade reflexa compensatória, principalmente de aumento da excitabilidade, contratilidade e débito cardíacos. A hipotensão ortostática comumente resulta da perda do controle sobre as veias de capacitância; são resultados igualmente comuns uma exagerada sensibilidade à hipovolemia e às influências hipotensoras de outros fármacos. Sintomas de taquicardia, vertigem, dor de cabeça e síncope são típicos. Desconforto abdominal e diarreia decorrente de descompensação da atividade parassimpática constituem problemas adicionais, bem como a congestão nasal e a miose, menos importantes. Além disso, a inibição da ejaculação tem feito com que a adesão de homens ao tratamento seja extremamente baixa. Os sintomas da terapia com fenoxibenzamina podem parecer piores que os sintomas da própria doença que se tenta tratar.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES β-ADRENÉRGICOS

Os antagonistas de receptores β-adrenérgicos, também conhecidos como β-bloqueadores, constituem classe importante e versátil de fármacos amplamente utilizados em terapêutica cardiovascular. Os β-bloqueadores também são empregados no tratamento de inúmeros estados mórbidos não cardiovasculares. Alguns β-bloqueadores estão entre os medicamentos mais prescritos nos Estados Unidos.

Os receptores β-adrenérgicos são classificados em três subtipos: β_1, β_2 e β_3. O propranolol foi o primeiro fármaco β-bloqueador a ser aprovado nos Estados Unidos, sendo considerado o protótipo dessa classe de compostos. Este fármaco é um antagonista competitivo de receptores adrenérgicos β_1 e β_2, sendo referido como β-bloqueador não seletivo. Os efeitos benéficos do propranolol e de outros β-bloqueadores não seletivos podem ser atribuídos principalmente ao bloqueio do receptor adrenérgico β_1. Como se verá a seguir, o bloqueio do receptor adrenérgico β_2 associa-se a efeitos indesejáveis nas vias aéreas, musculatura lisa vascular e função endócrina. O metoprolol, o primeiro antagonista adrenérgico β_1 seletivo, e seus sucessores (p. ex., atenolol, acebutolol e esmolol) têm atraído atenção considerável devido à relativa isenção de efeitos indesejáveis decorrentes do bloqueio do receptor β_2-adrenérgico. Tal seletividade β_1 é relativa nos agentes existentes, e esses fármacos perdem muito de sua seletividade quando empregados em doses elevadas. Atualmente, bloqueadores β_1 tanto seletivos como não seletivos são utilizados na clínica. Determinados β-bloqueadores apresentam propriedades agonistas parciais discretas, ou seja, atividade simpatomimética intrínseca. O valor de tais fármacos é discutido mais adiante. As propriedades farmacodinâmicas e farmacocinéticas do propranolol e outros β-bloqueadores selecionados estão resumidas na Tabela 7-1.

O papel fisiológico do receptor β_3 não está tão bem definido quanto o dos receptores adrenérgicos β_1 e β_2 (que foram estudados no Capítulo 5).[15,30] Desenvolveram-se agonistas e antagonistas seletivos do receptor β_3-adrenérgico. A ativação desse receptor resulta em efeito inotrópico negativo, porém cronotrópico positivo. Similarmente ao receptor adrenérgico β_2, a ativação do receptor β_3 causa vasodilatação.[25] A estimulação do receptor β_3 também está sendo investigada quanto à possibilidade de utilização no tratamento da bexiga hiperativa.[34] Foi demonstrado que a ativação desse receptor estimula a lipólise, tendo sido desenvolvidos vários agonistas seletivos do receptor β_3 que se mostraram eficazes em modelos de obesidade em roedores. Até o presente, no entanto, nenhum dos agonistas seletivos de receptor β_3 mostraram-se efetivos na estimulação da perda de peso em seres humanos.[15,30] Não há atualmente emprego para antagonistas do receptor β_3.

Química

A exemplo do primeiro β-bloqueador, o dicloroisoproterenol, a substituição por halogênio de grupos hidroxil-catecol do β-agonista isoprenalina resulta em atividade agonista parcial sobre o receptor β. Conforme ilustra a Figura 7-3, os fármacos β-bloqueadores atualmente disponíveis possuem uma unidade etilamino semelhante à observada em agonistas de receptor β-adrenérgico, acoplada via ligação metoxi a uma estrutura anelar variante. A seletividade β_1 é conferida pela presença de um anel benzeno com um substituinte volumoso na posição *p* (para).

Efeitos Farmacológicos

Os efeitos farmacológicos dos β-bloqueadores resultam da inibição da ligação e portanto da ativação do receptor pela epinefrina, norepinefrina e agonistas adrenérgicos exógenos administrados em tecidos regulados por receptores β-adrenérgicos.

Fármacos que não apresentam atividade simpatomimética intrínseca (ASI) reduzem a frequência cardíaca de repouso, a atividade de renina plasmática e o débito cardíaco. Devido à atividade agonista parcial, os fármacos com ASI como o pindolol não deprimem a função cardíaca de repouso nem a atividade de renina plasmática tão intensamente quanto outros β-bloqueadores. Os aumentos em tais parâmetros promovidos por agonistas são modestos, contudo, graças à baixa atividade intrínseca do pindolol. Diante de uma intensa atividade do sistema nervoso simpático, os β-bloqueadores que apresentam ASI antagonizam a capacidade da epinefrina e norepinefrina endógenas (agonistas com elevada atividade intrínseca) de aumentar a frequência cardíaca, a contratilidade e a secreção de renina. Nessas condições, a epinefrina e a norepinefrina devem competir pela ligação com fármacos que possuam atividade intrínseca bem inferior.

Alguns β-bloqueadores podem exercer efeito anestésico local no coração. Essa atividade deriva de bloqueio de canais de Na^+ e acarreta interrupção da propagação dos impulsos elétricos no coração. O efeito anestésico local é denominado também *atividade estabilizadora de membrana* (Tabela 7-1), sendo especialmente proeminente no caso do propranolol. O bloqueio dos canais de Na^+ constitui uma propriedade de muitos agentes antiarrítmicos (Cap. 24). No caso dos β-bloqueadores, esse bloqueio requer concentrações sanguíneas maiores que aquelas necessárias para o bloqueio do receptor.[8] Doses tóxicas (contudo, não terapêuticas) de propranolol podem exercer efeitos similares aos de certos fármacos antiarrítmicos, como a quinidina.[10] Tais efeitos incluem diminuição na fase ascendente (fase 0) do potencial de ação e aumento do período refratário no tecido ventricular isquêmico.

Efeitos sobre o sistema cardiovascular

Os β-bloqueadores diminuem a frequência e a força de contração miocárdica. Os principais sítios de ação onde são exercidos os efeitos cronotrópicos negativos desses fármacos são os receptores β_1-adrenérgicos associados ao nó sinoatrial (SA), nó atrioventricular (AV) e sistema His-Purkinje. A frequência de disparos do nó SA diminui, bem como a velocidade de condução e o automatismo. Essas ações contribuem para a eficácia antiarrítmica dos β-bloqueadores. A diminuição da força contrátil decorre principalmente do bloqueio dos receptores β_1-adrenérgicos associados aos músculos ventriculares (o principal sítio de ação) e atriais.

TABELA **7-1**

Comparação entre Fármacos Bloqueadores de Receptores β-adrenérgicos

FÁRMACOS	POTÊNCIA DO BLOQUEIO (PROPRANOLOL = 1)	ATIVIDADE ESTABILIZADORA DE MEMBRANA	ATIVIDADE SIMPATOMIMÉTICA INTRÍNSECA	BIODISPONIBILIDADE ORAL	MEIA-VIDA (h)	VIA DE ELIMINAÇÃO	LIPOFILIA	FREQUÊNCIA DA DOSE (vezes ao dia)	INDICAÇÕES TERAPÊUTICAS
Não seletivos ($\beta_1 + \beta_2$)									
Nadolol	1,0	0	0	30	10-24	Renal	Baixa	1	Angina *pectoris*; hipertensão
Pindolol	6,0	+	++	80	3-4	Hepática/renal	Moderada	1-2	Hipertensão
Propranolol	1,0	++	0	30	3-5	Hepática	Alta	2-3	Angina *pectoris*; arritmias; hipertensão; estenose subaórtica hipertrófica; profilaxia da enxaqueca; infarto do miocárdio; feocromocitoma
Timolol	6,0	0	0	50	3-5	Hepática/renal	Moderada	1-2	Hipertensão; profilaxia da enxaqueca; infarto do miocárdio; glaucoma
Seletivos (β_1)									
Acebutolol	0,3	+	+	40	3-4	Hepática/renal/ não renal	Moderada	2-3	Hipertensão; arritmias ventriculares
Atenolol	1,0	0	0	50	6-9	Renal	Baixa	1-1	Angina *pectoris*; hipertensão; infarto do miocárdio
Esmolol*	0,02	0	0	—	0,15	Esterase eritrocitária	—	—	Taquicardias supraventriculares; taquicardias não compensatórias
Metoprolol	1,0	—	0	40	3-7	Hepática/renal	Moderada	2-3	Angina *pectoris*; hipertensão; infarto do miocárdio

*Só é usado por via intravenosa; tem duração de ação ultracurta.

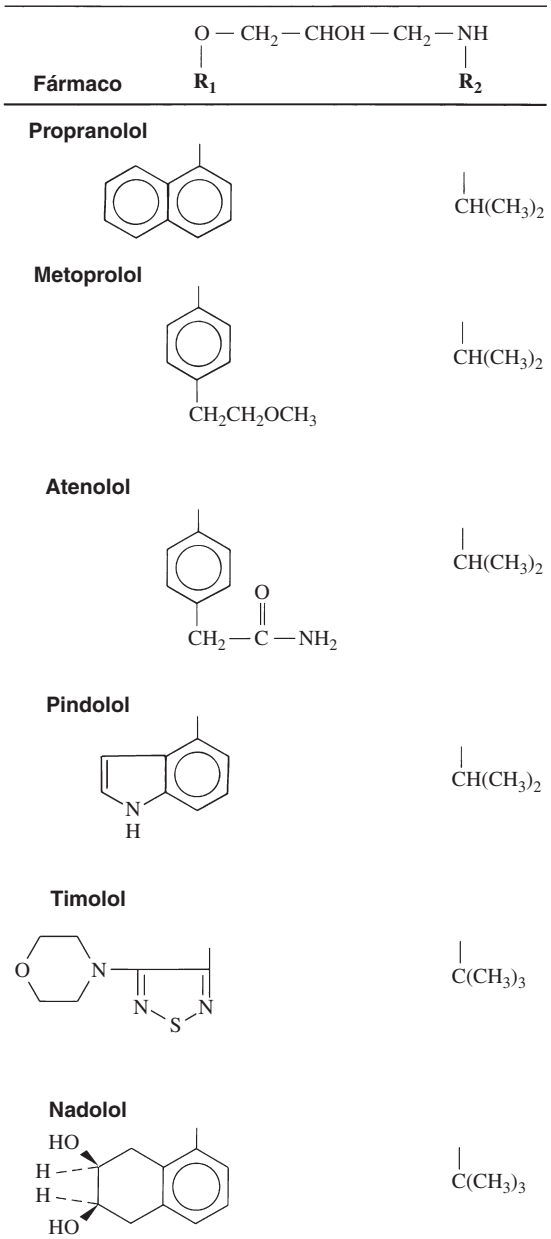


FIGURA **7-3** Fórmulas estruturais de alguns agentes bloqueadores β-adrenérgicos. Todos os fármacos compartilham a mesma cadeia lateral, diferindo apenas no grupo hidrocarboneto terminal (R_2). Há variações consideráveis nas estruturas cíclicas (R_1).

Tomadas em conjunto, tais alterações redundam em diminuição do débito cardíaco. As ações inotrópicas e cronotrópicas negativas reduzem o consumo de oxigênio pelo coração e contribuem para a utilidade dos β-bloqueadores no tratamento da doença cardíaca isquêmica. Os efeitos dos β-bloqueadores são mais pronunciados em condições de elevação da atividade simpática, quando há concentrações significativas de catecolaminas circulantes e neuronalmente liberadas.

Em pacientes normotensos, os β-bloqueadores normalmente não reduzem a pressão sanguínea; contudo, são altamente eficazes na redução da pressão sanguínea em pacientes hipertensos. O mesmo efeito é observado em posição de decúbito dorsal e em pé, sem hipotensão ortostática. Essa propriedade foi descoberta acidentalmente, durante o uso de β-bloqueadores em tratamento de angina pectoris. Desde então, o propranolol e outros β-bloqueadores, isoladamente ou combinados com outros fármacos, estão entre os fármacos de primeira escolha para o tratamento da hipertensão. Embora não se conheçam completamente os mecanismos pelos quais os β-bloqueadores reduzem a pressão sanguínea, alguns fatos estão estabelecidos. A redução da pressão sanguínea está associada apenas ao isômero *l*, que tem afinidade muito maior por receptores β-adrenérgicos que o isômero *d*. Quando o propranolol é administrado pela primeira vez a um paciente, constata-se diminuição do débito cardíaco e aumento da resistência periférica. Este último efeito pode ser resultado de bloqueio de receptores β_2 presentes na vasculatura ou de aumento do tônus simpático mediado pelos barorreceptores. Com a continuação da terapia, a resistência periférica também diminui. Ao bloquearem receptores β_1-adrenérgicos renais envolvidos na secreção de renina, os β-bloqueadores causam redução da atividade plasmática de renina, o que culmina em redução da concentração de angiotensina II e da secreção de aldosterona. Outros mecanismos que parecem contribuir para a redução da pressão sanguínea incluem diminuição da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da atividade simpática do sistema nervoso central,[14] bem como alteração da responsividade dos barorreceptores.

Efeitos sobre a musculatura lisa

Por bloqueio dos receptores β_2-adrenérgicos associados à musculatura lisa das vias aéreas, o propranolol e outros β-bloqueadores não seletivos impedem a estimulação simpática da musculatura lisa bronquiolar, ao mesmo tempo em que ficam intactas a atividade parassimpática e outras influências broncoconstritoras. Tal desequilíbrio pode conduzir a um pronunciado aumento da resistência nas vias aéreas em pacientes com distúrbios broncoespásticos, como asma, bronquite crônica e enfisema. O propranolol e outros β-bloqueadores não seletivos estão contraindicados em pacientes com doença broncoespástica. Essa limitação deu maior ímpeto para o desenvolvimento de fármacos bloqueadores seletivos de receptor β_1. De modo semelhante, β-bloqueadores não seletivos também podem exacerbar uma doença vascular periférica pelo bloqueio dos receptores β_2-adrenérgicos localizados na musculatura lisa vascular.

Efeitos sobre o trato gastrintestinal

Semelhante a outros antagonistas adrenérgicos, o propranolol tende a produzir uma relativa preponderância da atividade parassimpática no trato gastrintestinal. O efeito final obtido está relacionado à quantidade de atividade simpática bloqueada, porém, em geral, não é significativo.

Efeitos metabólicos

O propranolol e outros β-bloqueadores não seletivos antagonizam os receptores β_2-adrenérgicos responsáveis por ativar a glicogenólise no fígado e no músculo esquelético. Como resultado, pode haver hipoglicemia, a qual é rara em indivíduos não diabéticos. A liberação de ácidos graxos dos adipócitos por ação da epinefrina é mediada por receptores adrenérgicos β_1 ou β_3. Todos os antagonistas β-adrenérgicos de uso clínico atenuam essa ação. Contudo, esses fármacos também elevam a concentração de triglicerídeos e diminuem a concentração sanguínea de lipoproteínas de alta densidade. Tal resposta não impossibilita o uso de β-bloqueadores em pacientes com níveis séricos de lipídeos elevados, incluindo o colesterol.

Efeitos oculares

Durante o estudo dos efeitos anti-hipertensivos dos β-bloqueadores, os pesquisadores perceberam diminuição da pressão intraocular em pacientes com glaucoma de ângulo aberto.[35] A produção de humor aquoso é diminuída pelos β-bloqueadores. Alguns desses fármacos são comumente usados por via tópica (colírio) no tratamento do glaucoma e da hipertensão ocular. A farmacoterapia do glaucoma é discutida no Capítulo 8.

Efeitos sobre o sistema nervoso central

A versatilidade dos β-bloqueadores reflete-se na possibilidade de seu uso no tratamento de uma variedade de distúrbios envolvendo o SNC, incluindo enxaqueca, tremor associado à ansiedade (medo do palco) e tremor essencial benigno. A redução dos tremores é

igualmente mediada pelo bloqueio de receptores β_2-adrenérgicos presentes no músculo esquelético.

Conforme descrito mais adiante, os β-bloqueadores podem causar vários efeitos colaterais relacionados com sua atividade no SNC. Teoricamente, os β-bloqueadores mais hidrofílicos (p. ex., nadolol e atenolol) são os que têm menor acesso ao SNC e estão associados a uma incidência menor de tais efeitos; estudos realizados com o atenolol tendem a confirmar essa relação.[32]

Absorção, Destino e Eliminação

A maioria dos fármacos β-bloqueadores aprovados para uso clínico estão disponíveis em formulações para uso oral. O esmolol, um antagonista β_1 seletivo de duração ultracurta, tem seu uso limitado à administração intravenosa para o tratamento de hipertensão aguda e controle da frequência ventricular em pacientes com taquiarritmias supraventriculares. O levobunolol e o metipranolol estão disponíveis apenas como soluções de uso oftálmico. A Tabela 7-1 resume os principais aspectos relativos às propriedades farmacocinéticas de alguns β-bloqueadores selecionados.

Durante sua primeira passagem pelo fígado, cerca de 50% do propranolol são metabolizados. O metabolismo de primeira passagem pode variar amplamente entre os pacientes, sendo necessário elaborar regimes posológicos individualizados. As concentrações plasmáticas de propranolol atingem o pico em aproximadamente 90 minutos após a administração oral, com 90% do fármaco ligados a proteínas plasmáticas. A meia-vida após administração oral é de 3 a 5 horas; a administração intravenosa produz meia-vida de 1,5 a 2 horas.[22] O nadolol distingue-se dos demais fármacos atualmente disponíveis por ter meia-vida de até 24 horas. A biodisponibilidade do propranolol e do metoprolol pode ser significativamente melhorada se os fármacos forem tomados após uma refeição rica em proteínas, provavelmente porque as proteínas reduzem o metabolismo de primeira passagem. Consegue-se minimizar a variação dos efeitos desses fármacos ajustando-se o horário das tomadas ao das refeições.

O metabolismo do propranolol ocorre quase exclusivamente no fígado, com reações oxidativas envolvendo o anel benzênico e a cadeia lateral. Um dos metabólitos, o 4-hidroxipropranololol, é tão ativo quanto o composto original.[6] Menos de 5% do fármaco administrado são eliminados intactos na urina. Como é possível notar na Tabela 7-1, a maioria dos fármacos β-bloqueadores é eliminada mais extensamente por via renal do que o propranolol.

Usos Terapêuticos

Os usos terapêuticos importantes dos β-bloqueadores são brevemente discutidos a seguir. Indicações isoladas são também discutidas nos Capítulos 24, 25, 26 e 28.

Hipertensão

Conforme descrito no Capítulo 28, os β-bloqueadores são empregados como agentes de primeira linha no tratamento da hipertensão. Numerosos estudos têm demonstrado seu uso seguro e eficaz na redução da morbidade e mortalidade associadas à pressão sanguínea elevada. Os β-bloqueadores podem ser utilizados em monoterapia para controlar a hipertensão ou combinados a outros fármacos, como diuréticos, para produzir uma resposta anti-hipertensiva mais vigorosa. Com os β-bloqueadores não são observados muitos dos efeitos colaterais associados ao uso de outros anti-hipertensivos, como retenção de Na^+ e água ou desenvolvimento de tolerância. Os efeitos dos β-bloqueadores sobre os níveis sanguíneos de triglicerídeos e o metabolismo da glicose previamente descritos não impedem seu uso em pacientes com hiperlipidemia ou diabetes. Os únicos β-bloqueadores sistêmicos não aprovados para uso no tratamento da hipertensão são o esmolol e o sotalol.

Doença cardíaca isquêmica

Os β-bloqueadores são amplamente utilizados na prevenção da angina pectoris associada a doença aterosclerótica da artéria coronária. Nessa condição, existe um desequilíbrio entre a demanda de oxigênio do miocárdio e a capacidade das artérias coronárias parcialmente obstruídas de levar sangue oxigenado até o músculo cardíaco. Esse desequilíbrio conduz a isquemia e desenvolvimento da dor no peito característica da angina pectoris. O bloqueio dos receptores β reduz dois dos principais determinantes do trabalho miocárdico e do consumo de oxigênio do coração — a força de contração e a frequência cardíaca. Embora a redução do consumo de oxigênio mediada pelos β-bloqueadores seja eficiente na redução da incidência e gravidade das crises de angina de esforço (clássica), ela não é útil no controle da angina vasoespástica (variante).

Uso no pós-infarto

Os efeitos favoráveis sobre o trabalho cardíaco e sobre o consumo de oxigênio miocárdico justificam o uso de β-bloqueadores após um infarto de miocárdio. Esses fármacos podem limitar a probabilidade e reduzir o grau de severidade de um reinfarto. A atividade antiarrítmica dos β-bloqueadores também pode contribuir para a redução das taxas de mortalidade após infarto do miocárdio.

Insuficiência cardíaca congestiva

Pacientes com disfunção ventricular esquerda apresentam ativação de vários reflexos simpáticos que em última instância contribuem para os sinais e sintomas de insuficiência cardíaca congestiva. Essas respostas simpáticas reflexas incluem elevações do nível de catecolaminas circulantes, da formação de angiotensina II e da resistência vascular periférica; ativação de respostas de crescimento hipertrófico, e ativação de receptores β-adrenérgicos miocárdicos. Tais atividades comprometem ainda mais o desempenho cardíaco, o qual dá início a um ciclo vicioso de desempenho ventricular progressivamente comprometido (Cap. 25). Numerosos estudos clínicos mais recentes demonstraram que os β-bloqueadores diminuem a morbidade e a mortalidade associadas à insuficiência cardíaca congestiva.[13,23] Esses fármacos atuam em vários níveis no sentido de interromper a contribuição do sistema nervoso simpático à insuficiência cardíaca.

Ocorre bloqueio do aumento da secreção de renina mediado pelo receptor β_1-adrenérgico, havendo diminuição das concentrações circulantes de angiotensina II. Esse hormônio não apenas tem a capacidade de aumentar a resistência vascular periférica e promover retenção de Na^+ e água, como também é um sinal positivo para geração de espécies reativas de oxigênio e respostas de crescimento hipertrófico. O próprio receptor β_1 também atua como estimulante potente da geração de espécies reativas de oxigênio e crescimento hipertrófico. Na insuficiência cardíaca, a ativação crônica do sistema nervoso simpático causa dessensibilização e infrarregulação (*downregulation*) do receptor β_1-adrenérgico do miocárdio. A infrarregulação dessa via de sinalização, vital para o aumento da força contrátil, também contribui para a disfunção contrátil e o desenvolvimento de insuficiência cardíaca.

O bloqueio dos receptores β_1-adrenérgicos impede a estimulação crônica do receptor e a consequente infrarregulação da via de sinalização do receptor β_1-adrenérgico. Os β-bloqueadores podem promover a regulação positiva (*upregulation*) da via de sinalização do receptor β_1-adrenérgico na insuficiência cardíaca. O bloqueio desse receptor inibe a geração de espécies reativas de oxigênio e o crescimento hipertrófico produzido por esse sistema receptor. Demonstrou-se que o bisoprolol, o carvedilol e o metoprolol reduzem a mortalidade e a morbidade associadas à insuficiência cardíaca congestiva.[13] Sugeriu-se também que o carvedilol apresenta efeitos antioxidantes independentes do bloqueio do receptor β_1-adrenérgico.

Tratamento de arritmias

Os β-bloqueadores podem ser utilizados no tratamento de várias taquiarritmias supraventriculares, incluindo o *flutter* atrial e a fibrilação atrial. No tratamento da taquicardia sinusal, o foco principal da ação são os receptores β_1-adrenérgicos no nó SA, cuja inibição diminui a frequência cardíaca. Na fibrilação e no *flutter* atrial, o sítio de ação são os receptores β_1-adrenérgicos presentes no nó AV. Nessas arritmias, a diminuição da velocidade de condução e o aumento do período refratário no nó AV protegem o ventrículo da estimulação excessiva causada pelas despolarizações atriais anormais. O sotalol possui propriedades antiarrítmicas não compartilhadas por outros β-bloqueadores e pode ser utiliza-

do no tratamento de arritmias ventriculares com risco de vida. O acebutolol pode ser empregado no tratamento de contrações ventriculares prematuras. O esmolol possui meia-vida curta plasmática e por isso é útil no controle agudo de taquiarritmias supraventriculares.

Outros usos

Os β-bloqueadores podem ser utilizados no tratamento do feocromocitoma (administrados juntamente com um fármaco bloqueador de receptores α- adrenérgicos), tireotoxicose, enxaqueca (apenas profilaxia), glaucoma, estenose subaórtica hipertrófica, medo de palco e tremores, bem como para evitar episódios de sangramento associados a varizes esofágicas. Entre os β-bloqueadores, o propranolol apresenta o maior número de indicações de uso aprovadas. Os fármacos timolol, metoprolol, nadolol e atenolol podem ser utilizados no tratamento de enxaqueca. O levobunolol e o metipranolol apresentam uso exclusivamente oftálmico.

Efeitos Adversos

Muitos dos efeitos adversos associados ao uso de β-bloqueadores (Tabela 7-2) são extensões lógicas de seus efeitos farmacológicos, os quais são causados pelo bloqueio de receptores β-adrenérgicos. Esses efeitos são mais proeminentes no coração, musculatura lisa, cérebro e órgãos que medeiam respostas metabólicas.[28]

Efeitos sobre o coração

Como uma extensão de seus efeitos sobre as funções nodais SA e AV, os β-bloqueadores podem induzir bradicardia e bloqueio AV. A retirada abrupta do propranolol tem sido associada à ocorrência de crises de angina pectoris, infarto do miocárdio e morte súbita, especialmente em pacientes com angina. O bloqueio crônico do receptor β-adrenérgico pode induzir supersensibilidade do receptor β, a qual contribui para a exacerbação de rebote desses problemas clínicos.[2] A retirada de fármacos β-bloqueadores deve ser realizada lentamente, no decorrer de 1 a 2 semanas. Em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca congestiva de grau moderado a grave, os β-bloqueadores podem precipitar bradiarritmias, anomalias de condução do nó AV, disfunção ventricular grave e insuficiência cardíaca. O risco é maior em pacientes com doença cardíaca preexistente e aqueles que fazem uso de β-bloqueadores juntamente com glicosídeos cardíacos ou outros fármacos que também retardam a atividade marca-passo e comprometem a velocidade de condução no nó AV. Há redução da contratilidade miocárdica especialmente pronunciada quando β-bloqueadores são usados em combinação com bloqueadores de canais de Ca^{2+}, como o verapamil.

Efeitos sobre a musculatura lisa

Devido ao bloqueio dos receptores β_2 presentes em vasos sanguíneos, os β-bloqueadores tendem a reduzir as respostas adrenérgicas de vasodilatação em resposta à epinefrina. Esse efeito não produz maiores consequências na maioria dos pacientes, ainda que possa resultar em mãos e pés frios. É provável que pacientes com doença vascular periférica, como a doença de Raynaud, apresentem piora da condição, sendo que os β-bloqueadores, principalmente os não seletivos, são contraindicados nesses casos.

O broncospasmo resultante do bloqueio de receptores β_2 é uma possibilidade para pacientes que apresentam doenças obstrutivas crônicas das vias aéreas, tais como asma, bronquite crônica e enfisema. Fármacos seletivos para receptores β_1 exercem menor efeito sobre a musculatura lisa brônquica que os bloqueadores não seletivos. Mesmo assim, o uso desses fármacos oferece risco de broncoconstrição devido à limitada seletividade pelo receptor β_1.

Efeitos metabólicos

Em pacientes diabéticos que usam fármacos hipoglicemiantes, os efeitos da estimulação simpática compensatória e da liberação de epinefrina, resultantes da diminuição dos níveis de glicose no sangue, podem ser bloqueados pelo uso de β-bloqueadores. Um sinal de aviso comum de hipoglicemia em um paciente diabético é o aumento da frequência cardíaca. Como essa ação é mediada principalmente pelo receptor β_1-adrenérgico, esse sinal precoce de hipoglicemia é atenuado por todos os β-bloqueadores de uso clínico.

TABELA **7-2**

Principais Efeitos Adversos de Fármacos Supressores da Atividade do Sistema Simpático por Atuação em Receptores Adrenérgicos

	FÁRMACOS BLOQUEADORES			AGONISTAS α_2-ADRENÉRGICOS COM AÇÃO NO SNC (CLONIDINA)
EFEITOS ADVERSOS	**BLOQUEADORES α NÃO SELETIVOS**	**BLOQUEADORES α_1-SELETIVOS**	**β-BLOQUEADORES**	
Efeitos no SNC				
Depressão		+	+	+
Sonolência			++	+++
Sonhos/insônia			++	
Efeitos Cardiovasculares				
Hipotensão ortostática	+++	++ (primeira dose)		+
Frequência cardíaca	↑	↑*	↓	↓
Efeitos Autonômicos Gerais				
Diarreia	++	+		Constipação
Congestão nasal	++	+		
Xerostomia		+		+++
Asma			++	
Retenção de líquidos				++
Reações Especiais			Insuficiência cardíaca, angina, reação à suspensão do fármaco	Reação à suspensão do fármaco

+, raro; ++, ocasional; +++, comum; ↑, aumenta; ↓, diminui.
SNC, Sistema nervoso central.
* O aumento da frequência cardíaca é menor com fármacos bloqueadores α não seletivos.

Efeitos sobre o sistema nervoso central
Pacientes sob tratamento com β-bloqueadores podem apresentar depressão do SNC, fraqueza, fadiga, distúrbios do sono (insônia e pesadelos), alucinações, vertigens e depressão do humor.

FÁRMACOS COM ATIVIDADE ANTAGONISTA α E β-ADRENÉRGICA COMBINADA

Labetalol
O labetalol combina propriedades de β-bloqueador não seletivo com antagonismo α_1-adrenérgico. Sua potência é sete vezes maior no bloqueio de receptores β-adrenérgicos comparado ao de receptores α_1. Estas propriedades resultam das diferentes características do bloqueio de receptor exercido pelos quatro isômeros que constituem a formulação do fármaco. Devido às ações nos receptores adrenérgicos β e α_1, o labetalol diminui a resistência periférica e a pressão sanguínea. O fármaco apresenta algumas propriedades vasodilatadoras diretas, porque pelo menos um de seus isômeros é agonista parcial de receptores β_2, e também porque ao menos um desses isômeros pode exercer efeito vasodilatador não mediado por inibição de receptores adrenérgicos. A administração de labetalol ocasionalmente acarreta hipotensão ortostática; contudo, em geral seu uso não está associado a diminuição do débito cardíaco, bradicardia grave ou insuficiência cardíaca congestiva.

O labetalol pode ser utilizado por via oral durante tratamento de longa duração da hipotensão, ou pode ser administrado por via intravenosa no controle de emergências hipertensivas (Cap. 28). Apresenta absorção oral quase total. Por outro lado, o extensivo metabolismo de primeira passagem diminui significativamente a quantidade de fármaco que atinge a circulação sistêmica. Os efeitos adversos observados com o uso do labetalol são previsíveis, considerando que o fármaco é um β-bloqueador inespecífico e um bloqueador do receptor α_1. Reações indesejáveis associadas ao bloqueio do receptor β incluem bradicardia e bloqueio AV, complicações em pacientes asmáticos e diabéticos, disfunção das vias aéreas, sedação, fadiga e outras manifestações centrais.

Carvedilol
O carvedilol, uma mistura racêmica de dois isômeros, é o segundo fármaco comercializado com atividades de bloqueador α_1 e β. Contrastando com o labetalol, o carvedilol não apresenta atividade simpatomimética intrínseca. É também um fármaco muito mais seletivo para receptores β-adrenérgicos que o labetalol. O carvedilol foi inicialmente aprovado para uso como anti-hipertensivo (devido à sua capacidade de bloquear receptores α_1 e β), porém estudos clínicos mais recentes demonstraram que é particularmente útil na redução da mortalidade e morbidade associadas à insuficiência cardíaca congestiva.[13] As ações farmacológicas que tornam o carvedilol útil no tratamento da insuficiência cardíaca são provavelmente resultantes do bloqueio de ambos os receptores adrenérgicos, α_1 e β. Os efeitos benéficos decorrentes do bloqueio de receptores β nessa doença foram discutidos anteriormente. As ações vasodilatadoras do carvedilol resultantes do bloqueio do receptor α_1 diminuem a resistência periférica e, em consequência, também a carga de trabalho do coração. Há evidências de que o carvedilol apresenta atividades antioxidantes e de que atua como varredor (*scavenger*) de radicais livres, sendo portanto benéfico para pacientes com insuficiência cardíaca.[12] De modo semelhante ao labetalol, o carvedilol é metabolizado no fígado e sofre extenso metabolismo de primeira passagem. Os efeitos adversos do carvedilol são similares aos observados com o labetalol.

FÁRMACOS QUE REDUZEM A ATIVIDADE SIMPÁTICA CENTRAL

Agonistas Adrenérgicos de Ação Central
Atuando no SNC, vários fármacos, incluindo metildopa, clonidina, guanabenzo e guanfacina, inibem a emergência simpática. Esses fármacos são na realidade agonistas α_2-adrenérgicos e são discutidos no Capítulo 6. Eles interferem na atividade do sistema nervoso simpático por estimulação de receptores α_2 regulatórios no SNC. Tais fármacos têm sido amplamente suplantados como anti-hipertensivos por entidades mais seguras e terapeuticamente mais eficazes. A clonidina apresenta usos clínicos que não estão associados à terapêutica cardiovascular. Alguns dos principais efeitos adversos desses fármacos estão resumidos na Tabela 7-2. O uso de fármacos que reduzem a atividade simpática no SNC para o tratamento da hipotensão é discutido no Capítulo 28.

Inibidores da monoamino-oxidase (MAO)
Os inibidores da MAO inibem a enzima intracelular responsável pela inativação da norepinefrina. Atuando por mecanismos ainda pouco conhecidos, os inibidores de MAO reduzem a pressão sanguínea arterial. Um desses fármacos, a pargilina, foi comercializada especialmente para o tratamento da hipertensão essencial. Atualmente, os inibidores de MAO são ocasionalmente empregados no tratamento da depressão (Cap. 12). Os riscos oferecidos pelo uso da terapia com esses inibidores no tratamento da hipertensão pesam mais que os benefícios proporcionados, de modo que esses fármacos raramente são empregados como anti-hipertensivos.

Os efeitos adversos mais frequentes estão associados a outros fármacos bloqueadores de neurônios e fármacos bloqueadores ganglionares, e incluem hipotensão ortostática, vertigem, fraqueza, xerostomia e síncope. Tremores e alucinações também foram relatados, assim como dificuldades para urinar e ejacular. O problema mais sério é a crise hipertensiva que pode ocorrer após a ingestão de gêneros alimentícios contendo quantidades significativas de tiramina. Queijo envelhecido, fígado, cerveja e vinhos são alguns exemplos de alimentos e bebidas mais comuns que contêm tiramina. A hipertensão resulta de três fatores: (1) o metabolismo da tiramina pela MAO, que normalmente ocorre no trato gastrintestinal, está bloqueado pelos inibidores de MAO; (2) a tiramina é uma amina de atuação indireta que causa liberação de neurotransmissor a partir do compartimento citoplasmático em terminações nervosas adrenérgicas; e (3) há acúmulo de grandes quantidades de transmissor no *pool* citoplasmático das terminações nervosas adrenérgicas em consequência da inibição da MAO. Além dos sintomas típicos de hipertensão aguda (dor de cabeça latejante, rubor e hiperpirexia), também há relatos de acidentes vasculares cerebrais e eventualmente morte.[24] O uso de fármacos que liberam catecolaminas deve ser cuidadosamente evitado diante do uso de inibidores da MAO. As anfetaminas e fármacos com ações simpatomiméticas mistas como a efedrina e a mefentermina estão absolutamente contraindicados. O uso do analgésico meperidina é contraindicado para pacientes que estejam tomando inibidores de MAO, pois é muito comum a ocorrência de síndrome de excitação do SNC, hipertermia e convulsões. Analgésicos opioides não relacionados com a petidina (p. ex., morfina) devem ser utilizados com cautela, uma vez que os inibidores de MAO tendem a aumentar a depressão do SNC provocada por diversos opioides e sedativos.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Muitos dos fármacos discutidos neste capítulo são amplamente utilizados no tratamento de hipertensão, doença cardíaca isquêmica, insuficiência cardíaca congestiva e distúrbios do ritmo cardíaco. Na prática clínica, os cirurgiões-dentistas podem encontrar pacientes que estejam tomando um ou mais desses fármacos. Por isso, devem estar atentos aos potenciais riscos associados a essas condições patológicas e aos agentes terapêuticos utilizados no controle delas.

Implicações Físicas
Uma consideração a ser feita no caso de pacientes sob tratamento com determinados agentes simpatolíticos diz respeito ao posicionamento do paciente durante e após a realização de procedimentos odontológicos. Levantar-se subitamente depois de ter permanecido em decúbito dorsal na cadeira odontológica pode levar a uma síncope. Esse problema é particularmente provável diante do uso de fármacos anti-hipertensivos mais propensos a causar hipoten-

ANTAGONISTAS ADRENÉRGICOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Bloqueadores de receptores α-adrenérgicos (seletividade)	
Alfuzosina (α_1)	Xatral
Doxazosina (α_1)	Carduran, Doxuran, Mesidox
Fenoxibenzamina (α_1, α_2)[i]	
Fentolamina (α_1, α_2)[i]	
Prazosina (α_1)	Minipress
Tansulosina (α_{1A})	Omnic, Secotex, Tamsulon
Terazosina (α_1)	Hytrin
Bloqueadores de receptores β-adrenérgicos (seletividade)	
Acebutolol (β_1)[i]	
Atenolol (β_1)	Ablok, Angipress, Atenol, Atenopress
Betaxolol (β_1)	Presmin, Betoptic
Bisoprolol (β_1)	Concor
Carteolol (β_1, β_2)[i]	
Esmolol (β_1)	Brevibloc
Levobunolol (β_1, β_2)	Betagan, B-Tablock
Metipranolol (β_1, β_2)	Beta-Ophtiole
Metoprolol (β_1)	Selozok, Lopressor, Seloken
Nadolol (β_1, β_2)	Corgard
Nebivolol (β_1)	Nebilet
Penbutolol (β_1, β_2)[i]	
Pindolol (β_1, β_2)	Visken
Propranolol (β_1, β_2)	Inderal, Propacor, Propalol, Rebaten
Sotalol (β_1, β_2)	Sotacor, Sotahexal
Timolol (β_1, β_2)	Glaucotrat, Glautimol, Nyolol, Timoptol
Bloqueadores mistos α- e β-adrenérgicos (seletividade)	
Carvedilol (β_1, β_2, α_1)	Cardilol, Carvedilat, Coreg, Divelol, Ictus, Karvil
Labetalol (β_1, β_2, α_1)[i]	

[i]Nota da Revisão Científica: Não disponível no Brasil atualmente.

são ortostática (p. ex., fármacos α_1-bloqueadores e fármacos que bloqueiam tanto receptores α como β). Alguns acidentes resultam de quedas, variando desde dentes e restaurações fraturados até fraturas mandibulares ou eventos piores. Os padrões da prática contemporânea requerem a medição da pressão sanguínea de pacientes odontológicos. O monitoramento da pressão sanguínea é particularmente importante no caso de pacientes hipertensos.

Interações Medicamentosas

Como os bloqueadores β não seletivos inibem a vasodilatação mediada por receptores β_2-adrenérgicos, existe o risco de um episódio hipertensivo após a administração de agentes anestésicos locais que contenham vasodilatadores.[33] Nesta situação, as ações vasoconstritoras da epinefrina em nível de receptores α-adrenérgicos não encontram a oposição da ação vasodilatadora promovida por receptores β_2-adrenérgicos, resultando em aumento exagerado da pressão sanguínea que pode ser grave em pacientes com hipertensão ou doença cardíaca isquêmica.

A clonidina sabidamente causa xerostomia. O uso de fármacos similares à clonidina pode resultar no aparecimento de sintomas relacionados a boca seca, tais como dificuldade de deglutição e fala. O uso prolongado de fármacos que causam xerostomia está associado a maior incidência de candidíase oral e cáries dentais. O uso de bloqueadores β-adrenérgicos provavelmente altera a composição proteica da saliva. Os efeitos de tais alterações ainda não foram totalmente explorados; contudo, há uma preocupação no sentido de que exerceriam influências negativas sobre a saúde bucal. O efeito dos fármacos que alteram a função das terminações nervosas adrenérgicas sobre as proteínas da saliva também não foi convenientemente investigado.

Pacientes sob tratamento com inibidores de MAO não devem ser tratados com fármacos de atividade simpatomimética indireta ou que sejam inativados pela MAO. A epinefrina, utilizada em soluções de anestésicos locais, não é contraindicada por ser um agonista direto que é amplamente inativado pela catecol-O-metiltransferase. Por motivos semelhantes, a levonordefrina também pode ser empregada. Todavia, para pacientes em uso de inibidores de MAO, recomenda-se evitar o uso de preparações hemostáticas contendo concentrações elevadas de epinefrina.

Opioides e outros depressores do SNC devem ser usados com cautela e usualmente em doses menores no caso de pacientes sob tratamento com inibidores de MAO. A petidina está absolutamente contraindicada. O dentista deve reforçar as instruções médicas dadas ao paciente relativas a restrições alimentares e contraindicações de fármacos diversos, diante do uso de inibidores de MAO.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahlquist RP: A study of adrenotropic receptors. *Am J Physiol* 153:586-600, 1948.
2. Alderman EL, Coltart DJ, Wettach GE, et al: Coronary artery syndromes after sudden propranolol withdrawal. *Ann Intern Med* 81:625-627, 1974.
3. Brogden RN, Heel RC, Speight TM, et al: Prazosin: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in hypertension. *Drugs* 14:163-197, 1977.
4. Cass R, Spriggs TLB: Tissue amine levels and sympathetic blockade after guanethidine and bretylium. *Br J Pharmacol* 17:442-450, 1961.
5. Chidsey CA, Braunwald E, Morrow AG, et al: Myocardial norepinephrine concentration in man: effects of reserpine and of congestive heart failure. *N Engl J Med* 269:653-658, 1963.
6. Cleaveland CR, Shand DG: Effect of route of administration on the relationship between adrenergic blockade and plasma propranolol level. *Clin Pharmacol Ther* 13:181-185, 1972.
7. Clifford GM, Farmer RD: Medical therapy for benign prostatic hyperplasia: a review of the literature. *Eur Urol* 38:2-19, 2000.
8. Coltart DJ, Gibson DG, Shand DG: Plasma propranolol levels associated with suppression of ventricular ectopic beats. *BMJ* 1:490-491, 1971.
9. Dale HH: On some physiological actions of ergot. *J Physiol (London)* 34:163-206, 1906.
10. Davis LD, Temte JV: Effects of propranolol on the transmembrane potentials of ventricular muscle and Purkinje fibers of the dog. *Circ Res* 22:661-677, 1968.
11. Engelman K, Horwitz D, Jequier E, et al: Biochemical and pharmacologic effects of α-methyltyrosine in man. *J Clin Invest* 47:577-594, 1968.
12. Feuerstein G, Yue TL, Ma X, et al: Novel mechanisms in the treatment of heart failure: inhibition of oxygen radicals and apoptosis by carvedilol. *Prog Cardiovasc Dis* 41:17-24, 1998.
13. Frantz RP: Beta blockade in patients with congestive heart failure. *Postgrad Med* 108:103-106, 109-110, 116-118, 2000.
14. Garvey HL, Ram N: Comparative antihypertensive effects and tissue distribution of beta adrenergic blocking drugs. *J Pharmacol Exp Ther* 194:220-233, 1975.
15. Gauthier C, Langin D, Balligand J-L: β_3-Adrenoceptors in the cardiovascular system. *Trends Pharmacol Sci* 21:426-431, 2000.
16. Hersh EV, Moore PA, Papas AS, et al: Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in adolescents and adults. *J Am Dent Assoc* 139:1080-1093, 2008.
17. Hoffman BB, Lefkowitz RJ: Alpha-adrenergic receptor subtypes. *N Engl J Med* 302:1390-1396, 1980.
18. Kirby RS: Clinical pharmacology of α_1-adrenoceptor antagonists. *Eur Urol* 36(suppl 1):48-53, 1999.
19. McKeage K, Plosker GL: Alfuzosin: a review of the therapeutic use of the prolonged-release formulation given once daily in the management of benign prostatic hyperplasia. *Drugs* 62:633-653, 2002.
20. Messerli FH, Grossman E: Doxazosin arm of the ALLHAT study discontinued: how equal are antihypertensive drugs? Antihyperten-

sive and lipid lowering treatment to prevent heart attack trial. *Curr Hypertens Rep* 2:241-242, 2000.
21. Nickerson M, Goodman LS: Pharmacological properties of a new adrenergic blocking agent: N, N-dibenzyl-chloroethylamine (Dibenamine). *J Pharmacol Exp Ther* 89:167-185, 1947.
22. Nies AS, Shand DG: Clinical pharmacology of propranolol. *Circulation* 52:6-15, 1975.
23. Packer M: Therapeutic options in the management of chronic heart failure: is there a drug of first choice? *Circulation* 79:198-204, 1989.
24. Pettinger WA, Oates JA: Supersensitivity to tyramine during monoamine oxidase inhibition in man: mechanism at the level of the adrenergic neuron. *Clin Pharmacol Ther* 9:341-344, 1968.
25. Rozec B, Gauthier C: β_3-Adrenoceptors in the cardiovascular system: putative roles in human pathologies. *Pharmacol Ther* 111:652-673, 2006.
26. Schwinn DA, Price RR: Molecular pharmacology of human α_1-adrenergic receptors: unique features of the α_{1A}-subtype. *Eur Urol* 36(suppl 1):7-10, 1999.
27. Starke K: Presynaptic α-autoreceptors. *Rev Physiol Biochem Pharmacol* 107:73-146, 1987.
28. Stephen SA: Unwanted effects of propranolol. *Am J Cardiol* 18:463-472, 1966.
29. Stokes GS, Oates HF: Prazosin: new alpha-adrenergic blocking agent in the treatment of hypertension. *Cardiovasc Med* 3:41-57, 1978.
30. Strosberg AD: Structure and function of the β_3-adrenergic receptor. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 37:421-450, 1997.
31. Tavares M, Goodson JM, Studen-Pavlovich D, et al: Reversal of soft-tissue local anesthesia with phentolamine mesylate in pediatric patients. *J Am Dent Assoc* 139:1095-1104, 2008.
32. Westerlund A: Central nervous system side-effects with hydrophilic and lipophilic β-blockers. *Eur J Clin Pharmacol* 28(suppl):73-76, 1985.
33. Yagiela JA: Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with vasoconstrictors. Part V of a series. *J Am Dent Assoc* 130:701-709, 1999.
34. Yoshimura N, Kaiho Y, Miyazato M, et al: Therapeutic receptor targets for lower urinary tract dysfunction. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 377:437-448, 2008.
35. Zimmerman TJ, Kaufman HE: Timolol: a β-adrenergic blocking agent for the treatment of glaucoma. *Arch Ophthalmol* 95:601-604, 1977.

BIBLIOGRAFIA

Bavitz JB: Dental management of patients with hypertension, *Dent Clin North Am* 50:547-562, 2006.
Carter LM, McHenry IDS, Godlington FL, et al: Prescribed medication taken by patients attending general dental practice: changes over 20 years, *Br Dent J* 203:E8, 2007.
Herman WW, Konzelman JL Jr, Prisant LM: New national guidelines on hypertension: a summary for dentistry, *J Am Dent Assoc* 135:576-584, 2004.
Little JW, Falace DA, Miller CS, et al: Dental management of the medically compromised patient, ed 7, St. Louis, 2008, Mosby/Elsevier.
Lowe FC: Role of the newer alpha,-adrenergic-receptor antagonists in the treatment of benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms, *Clin Ther* 26:1701-1713, 2004.
Moore PA, Gage TW, Hersh EV, et al: Adverse drug interactions in dental practice: professional and educational implications, *J Am Dent Assoc* 130:47-54, 1999.
Reiter MJ: Cardiovascular drug class specificity: β-blockers, *Prog Cardiovasc Dis* 47:11-33, 2004.
Srinivasan S, Radomski S, Chung J, et al: Intraoperative floppy-iris syndrome during cataract surgery in men using alpha-blockers for benign prostatic hypertrophy, *J Cataract Refract Surg* 33:1826-1827, 2007.

CAPÍTULO 8

Fármacos Colinérgicos

FRANK J. DOWD

Fármacos colinérgicos são agentes que mimetizam as ações do neurotransmissor endógeno acetilcolina (ACh). Como descrito no Capítulo 5, a ACh é o principal neurotransmissor liberado pelos terminais nervosos das fibras pré-ganglionares do sistema nervoso simpático e parassimpático, das fibras pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático (que incluem a maior parte dos neurônios colinérgicos pós-ganglionares) e de algumas fibras pós-ganglionares do sistema nervoso simpático (em sua maioria, fibras para as glândulas sudoríparas). A ACh é também o principal neurotransmissor liberado por nervos eferentes somáticos que inervam a musculatura esquelética e por alguns neurônios do sistema nervoso central (SNC).

A maioria dos agonistas colinérgicos, ou colinomiméticos, produz respostas parassimpáticas pela estimulação dos receptores muscarínicos localizados em tecidos inervados pelas fibras pós-ganglionares do sistema nervoso parassimpático. Esses fármacos são frequentemente chamados de *agonistas muscarínicos* ou *parassimpatomiméticos*. Ativando receptores ganglionares nicotínicos localizados nos corpos celulares das fibras pós-ganglionares, certos agonistas colinérgicos produzem uma estimulação não seletiva das divisões parassimpática e simpática do sistema nervoso autônomo. Além disso, alguns agonistas colinérgicos estimulam músculos esqueléticos por ativação de um grupo distinto de receptores nicotínicos localizados na placa motora da junção neuromuscular. As sinapses do SNC que contêm receptores nicotínicos e muscarínicos podem ser estimuladas por agonistas colinomiméticos capazes de atravessar a barreira hematoencefálica.

Fármacos que inibem a hidrólise da ACh pela enzima acetilcolinesterase (AChE) produzem seus efeitos colinomiméticos indiretamente. Esses anticolinesterásicos prolongam a permanência da ACh liberada nas junções neuroefetoras. Como grupo, os anticolinesterásicos são menos seletivos em seus efeitos do que muitos colinomiméticos de ação direta e praticamente não possuem atividade em tecidos desnervados. Não obstante, sua dependência da liberação de ACh confere a vantagem potencial de seus efeitos estarem sob controle neural.

AGONISTAS COLINOMIMÉTICOS

Os agonistas colinomiméticos estimulam diretamente os receptores colinérgicos – muscarínicos, nicotínicos, ou ambos – para causar uma resposta farmacológica em um efetor. Com base em suas origens e composição química, tais fármacos são classificados em dois grupos: os ésteres da colina, que incluem a ACh e seus congêneres sintéticos, e os alcaloides naturais e seus congêneres, incluindo muscarina, pilocarpina, cevimelina e nicotina. Com poucas exceções (p. ex. nicotina), todos esses agentes exercem efeitos parassimpatomiméticos preponderantes.

Química e Classificação

Ésteres da colina

A história da descoberta da ACh e sua identificação está descrita no Capítulo 5. Em 1909, Hunt sintetizou o acetil éster da colina e previamente Hunt e Taveau[16] fizeram um relato sobre a farmacologia de muitos congêneres sintéticos da ACh. O interesse nos ésteres da colina surgiu em parte da esperança que esses compostos apresentassem uma ação mais prolongada que a da ACh e, ao mesmo tempo, que possuíssem maior seletividade. Essa meta ainda não foi completamente alcançada; a ACh e fármacos relacionados geralmente não são utilizados terapeuticamente ou somente são utilizados em situações particulares. A Figura 8-1 apresenta as estruturas da ACh e dos três principais ésteres sintéticos da colina – metacolina, carbacol e betanecol. O suxametônio[i], um derivado da diacetilcolina com efeitos seletivos nos receptores nicotínicos do músculo esquelético, é estudado no Capítulo 10.

Alcaloides naturais e congêneres

Diversos alcaloides obtidos de várias plantas possuem atividade colinomimética direta. A muscarina, o protótipo dos agonistas muscarínicos, está presente durante certos períodos do ano no cogumelo *Amanita muscaria* e é especialmente abundante em algumas espécies de *Inocybe* e *Clitocybe*. Apesar de ser um composto do amônio quaternário (Fig. 8-2), a muscarina age rapidamente após administração oral e produz respostas fisiológicas características de intensa estimulação do sistema nervoso parassimpático. Em casos de intoxicação grave pode ocorrer colapso cardiovascular. A pilocarpina, encontrada nas folhas do arbusto sul-americano *Pilocarpus jaborandi*, também é um agonista seletivo de receptores muscarínicos. A pilocarpina permanece no arsenal terapêutico para algumas poucas indicações específicas e tem uma indicação odontológica específica. A cevimelina, um agente sintético, é farmacologicamente similar à pilocarpina. A arecolina é o principal alcaloide da noz de betel; causa euforia e estimula receptores nicotínicos ganglionares e muscarínicos. A nicotina, um alcaloide encontrado nas folhas do tabaco (*Nicotiana tabacum*), é importante historicamente como o protótipo dos agonistas de receptores nicotínicos. Na forma de cigarros, a nicotina é o agonista colinérgico mais comumente usado e é responsável pela dependência física associada ao tabagismo. A nicotina e outros fármacos seletivos para receptores nicotínicos são discutidos no Capítulo 10.

Mecanismo de Ação

Fármacos colinomiméticos de ação direta produzem seus efeitos por ligação e estimulação de receptores muscarínicos e nicotíni-

[i]Nota da Revisão Científica: Também muito conhecido como "succinilcolina", embora este termo não conste na lista DCB da Anvisa em vigor.

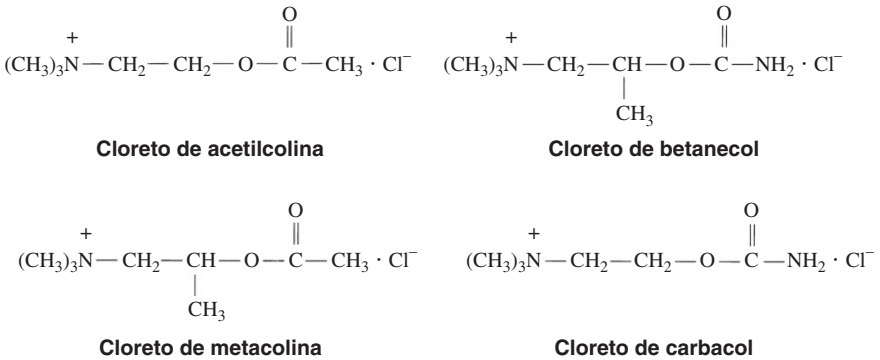


FIGURA **8-1** Fórmulas estruturais da acetilcolina e de três congêneres.

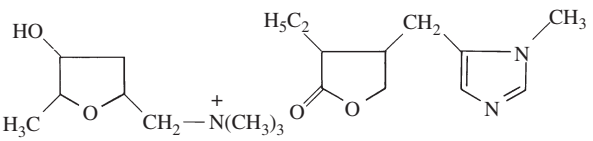


FIGURA **8-2** Fórmulas estruturais da muscarina e da pilocarpina.

cos. Como comentado anteriormente, esses receptores estão localizados em sinapses do sistema nervoso periférico e do SNC. Quando administrada sistemicamente, a ACh é capaz de estimular receptores muscarínicos e nicotínicos; apesar de as respostas muscarínicas serem produzidas por doses pequenas de ACh, os efeitos na transmissão ganglionar e somatomotora requerem doses mais altas. O éster da colina betanecol e o alcaloide vegetal muscarina produzem uma ativação relativamente seletiva dos receptores muscarínicos localizados em tecidos efetores autônomos (especialmente em musculatura lisa e tecido glandular) e nos corpos celulares de populações específicas de neurônios centrais. Apesar de esses agonistas muscarínicos produzirem respostas qualitativamente similares em diferentes órgãos, eles variam em suas potências relativas para evocar tais reações.

Respostas parassimpatomiméticas a fármacos colinérgicos são mediadas pela estimulação de diversas populações de receptores muscarínicos. Um total de cinco proteínas receptoras muscarínicas (M_1 a M_5, correspondendo aos receptores farmacologicamente identificados M_1 a M_5) foram produzidas a partir de clones de genes para receptores muscarínicos, tendo-se estabelecido que mais de um subtipo do receptor podem coexistir num mesmo órgão ou tecido. A distribuição exata desses receptores e suas propriedades funcionais são atualmente objetos de pesquisa, mas alguns conceitos gerais já foram definidos. Na periferia, o receptor M_1 parece estar localizado em gânglios, algumas células glandulares exócrinas e nas células enterocromafins do estômago (Cap. 33). O receptor M_2 é o principal subtipo encontrado no coração e está presente, juntamente com o receptor M_4, no pulmão. O receptor M_3 está amplamente distribuído e é mais abundante no tecido glandular. Apesar de não ter sido identificada uma distribuição periférica do receptor M_5, ele é expresso, assim como os outros subtipos, em regiões específicas do SNC.

Os receptores muscarínicos pertencem a uma grande família de receptores de membrana plasmática cuja estrutura básica consiste em sete elementos helicoidais transmembrana ligados por pontes peptídicas alternadamente intra e extracelulares (Cap. 1). Apesar de os segmentos helicoidais hidrofóbicos (que formam o sítio de ligação) apresentarem uma homologia estrutural considerável entre os subtipos do receptor muscarínico, a terceira alça intracelular, que conecta as hélices V e VI, é altamente divergente. Estudos bioquímicos sugerem que essa alça é de importância crucial para o acoplamento entre a ativação do receptor e a ação intracelular.

A estimulação dos receptores muscarínicos inicia uma cascata de eventos intracelulares que, por fim, levam ao efeito farmacológico observado. Evidências atuais sugerem que todos os subtipos de receptores muscarínicos regulam a atividade de proteínas G (Cap. 5), as quais modulam processos intracelulares influenciando sistemas de "segundos mensageiros". A ativação dos receptores M_1, M_3 ou M_5 induzida por agonistas estimula a enzima fosfolipase C, que catalisa a fosforilação Ca^{2+}-dependente de proteínas regulatórias celulares específicas. A estimulação dos receptores M_2 e M_4 inibe a atividade da adenilato ciclase, diminuindo a concentração intracelular de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico. No coração, esse efeito da ativação do receptor M_2 acarreta aumento do efluxo de K^+ e redução no influxo de Ca^{2+}, levando às alterações características da função cardíaca induzidas por receptores muscarínicos (ver adiante). A ativação do receptor M_2 no endotélio vascular intato produz intensa vasodilatação pela estimulação da produção e liberação de óxido nítrico, um importante fator relaxante derivado de endotélio (Fig. 8-3).[13,17] O óxido nítrico estimula a guanilato ciclase localizada na musculatura lisa vascular, que catalisa a formação de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico. Esse nucleotídeo cíclico reduz as concentrações intracelulares de Ca^{2+}, levando ao relaxamento da musculatura lisa vascular e causando vasodilatação. O efeito de agonistas sobre receptores muscarínicos de células endoteliais decorre da vasodilatação quando de sua administração sistêmica, especialmente por via intravenosa. Tal vasodilatação ocorre apesar da ausência de inervação desses receptores nas células endoteliais.

A administração sistêmica de doses altas de ACh ativa os receptores nicotínicos localizados nos corpos celulares das fibras nervosas pós-ganglionares do sistema nervoso autônomo (receptores N_N) e os receptores nicotínicos localizados na junção neuromuscular (receptores N_M). Como descrito no Capítulo 5, os receptores nicotínicos são compostos por cinco subunidades glicoproteicas formando uma roseta ao redor de um canal central que atravessa a membrana plasmática. Os sítios de ligação de ACh localizam-se nas subunidades α (Fig. 1-2). Quando há estimulação pela ACh, nicotina ou outro agonista do receptor nicotínico, ocorre uma mudança conformacional na proteína, permitindo que os íons Na^+ e, em menor grau, Ca^{2+} se movam a favor dos seus respectivos gradientes de concentração. A movimentação de cargas resultante despolariza o soma das células pós-ganglionares ou a placa motora. Um estímulo prolongado dos receptores nicotínicos pela ACh ou nicotina provoca um fenômeno conhecido como "bloqueio despolarizante", no qual a resposta a estímulos subsequentes é atenuada e a seguir desaparece completamente (Cap. 10).

Efeitos Farmacológicos

Os efeitos farmacológicos produzidos por fármacos colinérgicos de ação direta variam de acordo com os receptores que estimulam, sua distribuição no organismo e seu modo de inativação. A duração da ação da ACh e seus congêneres é determinada por sua suscetibilidade a hidrólise pela AChE e pseudocolinesterase. A metacolina, que possui alguma suscetibilidade apenas à AChE, tem ação mais prolongada que a ACh. O betanecol, carbacol,

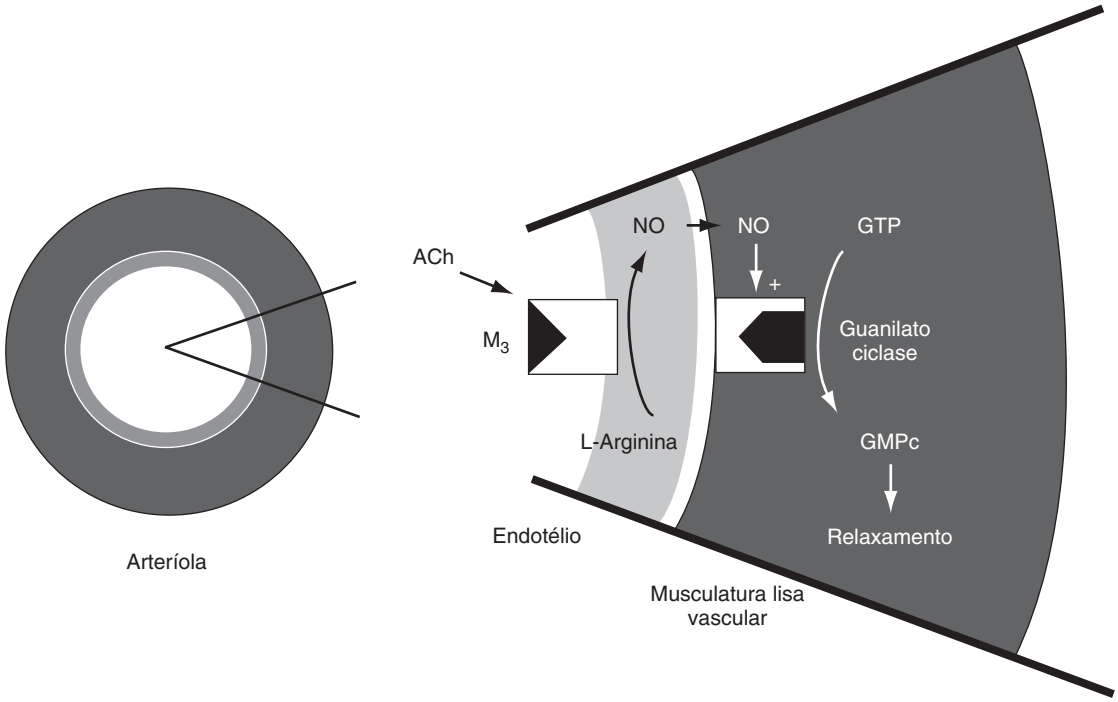


FIGURA **8-3** Mecanismos de relaxamento vascular por agonistas de receptores muscarínicos. O agente muscarínico acetilcolina (*ACh*) liga-se ao seu receptor (M_3) no endotélio vascular intato. O óxido nítrico (*NO*) recém-sintetizado difunde-se para a musculatura lisa vascular, onde estimula a formação de guanosina 3',5'-monofosfato cíclico (*GMPc*) a partir de guanosina trifosfato (*GTP*).

cevimelina e os alcaloides naturais não são afetados pelas colinesterases e também possuem durações de ação mais prolongadas que a ACh.

Os agentes atualmente disponíveis exibem afinidades significativamente diferentes para sítios muscarínicos e nicotínicos, tendo o carbacol efeitos nicotínicos mais pronunciados que a ACh, e as propriedades nicotínicas do betanecol, da muscarina, da pilocarpina e da cevimelina são apenas discretas. As diferenças nos efeitos também são notadas em relação aos tecidos-alvo. O betanecol e o carbacol são estimulantes muito eficazes dos tratos gastrintestinal e urinário, enquanto para ACh e metacolina os efeitos cardiovasculares são mais proeminentes. Algumas das limitações da ACh injetada decorrem do fato de sua metabolização ser tão rápida que tecidos pouco perfundidos não são alcançados.

Efeitos muscarínicos periféricos

Agonistas colinérgicos que estimulam receptores muscarínicos produzem respostas no órgão-alvo que mimetizam a estimulação do sistema nervoso parassimpático. A Tabela 5-1 descreve algumas das respostas fisiológicas produzidas por estimulação elétrica direta de nervos parassimpáticos. A discussão a seguir sobre os efeitos muscarínicos específicos dos fármacos colinérgicos limita-se às ações que têm alguma aplicação terapêutica ou relevância toxicológica; nem todos os fármacos colinérgicos apresentam todas essas ações.

Olho. Agonistas de receptores muscarínicos ativam o músculo do esfíncter da íris e causam constrição da pupila (miose). Concomitantemente, há contração do músculo ciliar, de tal modo que o foco fica ajustado para objetos próximos. A pressão intraocular diminui, particularmente se a tensão já estava elevada inicialmente. Também pode haver hiperemia conjuntival transitória.

Coração. Os efeitos cardíacos diretos são semelhantes aos devidos à estimulação vagal. A frequência cardíaca diminui em função do retardo da despolarização espontânea do nó sinoatrial (efeito cronotrópico negativo) induzido pelo fármaco. Há também redução da força de contração (efeito inotrópico negativo) da musculatura atrial e, em menor extensão, da ventricular. Apesar do encurtamento do período refratário efetivo do músculo atrial, o período refratário no nó atrioventricular e no sistema de condução do coração é ampliado, e a condução torna-se mais lenta.

Esses efeitos diretos no coração estão sujeitos a modificações autônomas. Pode ocorrer aumento na atividade do sistema nervoso simpático mediado pelos barorreceptores caso os fármacos muscarínicos causem redução significativa na pressão sanguínea. Em um paciente tratado com atropina, um fármaco que bloqueia receptores muscarínicos, uma dose de um fármaco colinérgico alta o suficiente para ativar os receptores nicotínicos nos gânglios autônomos e na glândula suprarrenal levará à liberação de catecolaminas e consequente estimulação cardíaca.

Musculatura lisa vascular. Os agonistas de receptores muscarínicos produzem uma vasodilatação generalizada que acarreta redução da pressão sanguínea. Todos os leitos vasculares são afetados, o que é consistente com a evidência farmacológica de que toda a vasculatura, incluindo os vasos sanguíneos na polpa dental, contém receptores muscarínicos. Entretanto, o significado fisiológico desses receptores é ainda obscuro, parcialmente porque grande parte da vasculatura não recebe inervação parassimpática. Na ausência de um fármaco administrado, é provável que a vasodilatação em tecidos localizados ocorra mais frequentemente em resposta a fatores autorregulatórios, como altas concentrações de dióxido de carbono, baixas concentrações de oxigênio e um pH ácido, e não devido à estimulação de nervos colinérgicos. A ACh produzida e liberada localmente pode facilitar a vasodilatação em resposta a aumentos locais do fluxo sanguíneo. Como observado anteriormente, agonistas de receptores muscarínicos produzem seu efeito vasodilatador induzindo o endotélio vascular a liberar óxido nítrico para a musculatura lisa vascular circundante, onde produzirá relaxamento muscular.[13,17]

Musculatura lisa brônquica. Os agonistas de receptores muscarínicos causam contração da musculatura lisa bronquiolar.

Musculatura lisa gastrointestinal. A motilidade, as contrações peristálticas, a amplitude das contrações e o tônus são todos aumen-

tados por agonistas de receptores muscarínicos. Em contraste, os músculos dos esfíncteres são relaxados.

Glândulas secretoras. Todas as glândulas inervadas por fibras colinérgicas são potencialmente estimuladas por fármacos colinérgicos, incluindo as glândulas salivares, lacrimais, brônquicas, sudoríparas, gástricas, intestinais e pancreáticas. A secreção pelas glândulas sudoríparas é controlada por nervos simpáticos, que neste caso possuem fibras pós-ganglionares colinérgicas.

Trato urinário. Os agonistas muscarínicos estimulam a contração do músculo detrusor, provocando redução na capacidade da bexiga e abertura do orifício uretral no fundo da bexiga. (A micção é permitida pelo relaxamento voluntário do esfíncter uretral.) Pode haver também estimulação da atividade peristáltica da musculatura lisa ureteral.

Efeitos nicotínicos periféricos

Diversos fármacos colinomiméticos podem estimular os receptores nicotínicos. Os agonistas de receptores nicotínicos apresentam efeitos diferentes em diferentes sítios nicotínicos; tais efeitos relacionam-se com a estrutura da molécula,[3] a dose do fármaco e a localização e o tipo de receptor nicotínico ativado. Como observado anteriormente, existem pelo menos dois tipos principais de receptores nicotínicos periféricos: aqueles localizados em gânglios (N_N) e os localizados em músculos esqueléticos (N_M). Apesar de a ACh exógena em baixas doses estimular seletivamente receptores muscarínicos, em doses substancialmente mais altas ela estimula os receptores N_N e, através de injeções de altas doses em artérias próximas, os receptores N_M. O carbacol tem propriedades nicotínicas substanciais em doses terapêuticas. Sua afinidade por receptores nicotínicos é mais alta que por receptores muscarínicos. Existem evidências de que o carbacol não só ocupa o receptor colinérgico pós-sináptico, mas também causa liberação de ACh de terminais nervosos em certos territórios por ativação de receptores nicotínicos pré-sinápticos. Os efeitos muscarínicos são obtidos de modo indireto, por aumento da liberação de ACh em gânglios parassimpáticos e sítios neuroefetores muscarínicos. Apesar de a pilocarpina ter ação essencialmente muscarínica, demonstrou-se que altas doses desse alcaloide causam estimulação ganglionar.

A estimulação de gânglios autônomos provoca uma mescla de efeitos, simpáticos e parassimpáticos. Uma vez que esses efeitos em geral opõem-se uns aos outros, o resultado final é frequentemente difícil de prever. No caso da ACh e do carbacol, que também exercem marcante atividade muscarínica, os efeitos parassimpáticos predominam; tal fato provavelmente decorre da dificuldade temporal de acesso desses fármacos aos receptores nicotínicos. A farmacologia da nicotina, que não apresenta propriedades muscarínicas diretas, é revisada no Capítulo 10. Nenhum desses agentes produz estimulação da musculatura esquelética clinicamente útil.

Efeitos no sistema nervoso central

Como mencionado previamente, no SNC há receptores muscarínicos e nicotínicos. A ACh, os ésteres da colina e os alcaloides colinomiméticos sabidamente evocam ações no SNC quando aplicados diretamente no tecido cerebral. Sistemas colinérgicos centrais estão envolvidos na regulação central da maioria dos sistemas fisiológicos (*i.e.*, sistemas cardiovascular, respiratório, gastrointestinal e somatomotor) e influenciam a cognição e as emoções. A observação de que agonistas colinérgicos afetam tantas funções indica que receptores colinérgicos têm um papel importante na neurotransmissão central. No entanto, em um indivíduo hígido muitos agentes colinérgicos são excluídos do SNC em razão de seus constituintes de amônio quaternário. Apesar disso, o fato de tais agentes serem capazes de produzir respostas comportamentais de alerta deve-se provavelmente a suas influências periféricas, que alteram estímulos sensoriais conduzidos ao cérebro por fibras viscerais aferentes.

Absorção, Destino e Eliminação

Todos os agonistas colinérgicos discutidos previamente são absorvidos após administração oral ou parenteral, apesar de a absorção de compostos de amônio quaternário pelo trato gastrointestinal ser geralmente imprevisível. A administração parenteral dos ésteres da colina deve ser feita com extrema precaução devido aos intensos efeitos que podem causar em efetores colinérgicos. A ACh é rapidamente destruída pela AChE e pseudocolinesterase e seu efeito é da ordem de segundos quando administrada por injeção intravenosa em bolo. A metacolina, que é metabolizada mais lentamente pela AChE e resistente à pseudocolinesterase, tem ação mais duradoura. Para todos os efeitos práticos, o carbacol e o betanecol não são afetados pelas colinesterases, apresentando então ações mais duradouras e potencial para produzir efeitos colinérgicos prolongados.

A pilocarpina é bem absorvida após administração oral, subcutânea ou tópica. Ela também penetra rapidamente no SNC e é amplamente distribuída pelos tecidos e órgãos do organismo. Uma expressiva fração é eliminada sem modificações pelos rins, com meia-vida de eliminação desde 45 minutos até 1,5 hora. A cevimelina também é bem absorvida após administração oral, com pico de concentração sanguínea ocorrendo entre 1,5 e 2 horas. A maior parte do fármaco é metabolizada a sulfóxidos e conjugados do ácido glicurônico, com meia-vida de eliminação de aproximadamente 5 horas.

Efeitos Adversos

Geralmente, as reações adversas aos fármacos colinomiméticos são consequências previsíveis da estimulação de receptores colinérgicos. Pacientes com asma, doenças cardiovasculares e úlcera péptica são o grupo de maior risco de respostas adversas. As reações indesejáveis podem compreender um perfil de respostas que muitos farmacologistas do sistema nervoso autônomo denominam resposta *SLUD* (*s*alivação, *l*acrimejamento, *u*rina [micção] e *d*efecação). Além da resposta SLUD, os agonistas de receptores muscarínicos podem produzir broncospasmo, hipotensão e arritmias. Injeções de altas doses de pilocarpina e cevimelina por via parenteral podem provocar respostas hipertensivas; esse efeito aparentemente atípico é resultado da estimulação ganglionar simpática causada pela ativação de receptores muscarínicos excitatórios em neurônios pós-ganglionares. Em geral, evitam-se injeções intravenosas e intramusculares devido à grande possibilidade de causarem reações cardiopulmonares; o uso restrito e frequentemente tópico desses agentes em geral reduz a ocorrência de reações tóxicas.

Os cogumelos *Amanita pantherina* e *Amanita muscaria* contêm muscarina, porém em quantidades que são provavelmente muito pequenas para serem responsáveis pelos sintomas de envenenamento que resultam de sua ingestão. O cogumelo *Inocybe lateraria*, que apresenta um teor muito maior de muscarina, produz sinais e sintomas de intoxicação similares aos produzidos pela muscarina, incluindo salivação e sudorese profusas; miose; bradicardia; dores abdominais intensas com vômito, cólicas e diarreia; e dificuldades respiratórias decorrentes da constrição da musculatura brônquica e do aumento das secreções no trato respiratório. O início do envenenamento é rápido; o tratamento consiste na administração de grandes quantidades de atropina, lavagem gástrica e medidas de suporte apropriadas. A recuperação geralmente ocorre em 1 ou 2 dias. Em muitos casos de envenenamento por cogumelos existem sintomas tardios, incluindo vômitos e diarreia intensos, e lesões de órgãos parenquimatosos (principalmente o fígado), que não são afetados pelo tratamento com atropina e são produzidos por um grupo de toxinas ciclopeptídicas do cogumelo que inibem a síntese de RNA mensageiro.[2]

ANTICOLINESTERÁSICOS

Os anticolinesterásicos são fármacos que estimulam a transmissão colinérgica indiretamente, por inibição da enzima AChE, que hidrolisa e inativa a ACh nas fendas sinápticas do sistema nervoso autônomo, do SNC e da junção neuromuscular do sistema nervoso somático. Agentes dessa classe devem seus efeitos farmacológicos ao aumento da permanência da ACh em seus sítios receptores. Esses inibidores de colinesterase são também denominados fármacos colinérgicos de ação indireta.

Os anticolinesterásicos podem ser subclassificados em inibidores reversíveis ou irreversíveis da colinesterase. Os inibidores reversíveis (p. ex., edrofônio, neostigmina e fisostigmina) inativam a enzima temporariamente, formando associações não covalentes com a enzima ou ligações covalentes que são rapidamente hidrolisadas. Os inibidores irreversíveis da colinesterase (organofosforados) inativam a enzima formando uma ligação covalente permanente com a enzima.

A fisostigmina, ou eserina, o primeiro anticolinesterásico conhecido, tem uma história pitoresca. É um alcaloide, derivado de uma fava, ou noz, conhecida como fava de calabar, de ordálio ou de eserê, e era utilizada em rituais de bruxaria por certas tribos nativas da África Ocidental. A fava foi levada para a Inglaterra por um médico e oficial britânico que prestava serviço em Calabar em meados do século XIX, e suas propriedades farmacológicas foram investigadas em diversos laboratórios, incluindo o de Fraser, que estudou sua toxicidade nos anos 1860 e notou que suas ações eram antagonizadas pela atropina. Em 1877, a fisostigmina foi utilizada para o tratamento do glaucoma, que permanece como um de seus principais usos hoje em dia. Em 1914, notando a extrema brevidade da ação da ACh, Dale[8] sugeriu que no organismo deveria existir uma enzima capaz de destruir a ACh, e em 1930 descobriu-se que a fisostigmina era capaz de impedir a rápida destruição da ACh.[10]

Nos anos 1930, a estrutura química da fisostigmina já havia sido elucidada, uma série de análogos sintéticos havia sido sintetizada e diversos pesquisadores haviam relatado independentemente que o derivado neostigmina era eficaz no tratamento da miastenia grave.[23,27] No entanto, até que o mecanismo básico da transmissão neuro-humoral fosse elucidado não se sabia que esses fármacos agiam terapeuticamente como anticolinesterásicos.

O primeiro anticolinesterásico organofosforado foi sintetizado em 1854, antes de se conhecer a fisostigmina, por de Clermont, que fabricou e provou o tetraetil pirofosfato (e sobreviveu para registrar o fato). O interesse moderno nesses compostos não surgiu até 1932, quando Lange e von Krueger[18] sintetizaram alguns compostos com uma ligação fosfofluoreto e fizeram uma notável descrição das propriedades farmacológicas desse grupo de substâncias. Lange acreditava que esses compostos seriam úteis como inseticidas e os ofereceu à I.G. Farben Company, na Alemanha. Levou alguns anos até que essa companhia realmente se interessasse, mas seus dirigentes rapidamente perceberam o potencial desses compostos como armas químicas. A produção de gases neurotóxicos começou na Alemanha em 1940. Pesquisas paralelas estavam sendo realizadas na Inglaterra no mesmo período, e o diisopropil fluorfosfato estava sendo estudado nos Estados Unidos durante a Segunda Guerra Mundial. (Este agente recebeu o nome oficial de isoflurofato.) Dois compostos desenvolvidos pelos alemães, tabun e sarin, estão entre os mais neurotóxicos gases conhecidos. Dos milhares de organofosforados testados, uma pequena quantidade está amplamente disponível como inseticidas, e muitos outros possuem aplicações militares como gases neurotóxicos letais.

Química e Classificação

Os anticolinesterásicos reversíveis incluem os compostos de amônio quaternário não ésteres verdadeiramente reversíveis e os ésteres do ácido carbâmico, que reagem covalentemente com a superfície da enzima. A enzima carbamilada é regenerada por hidrólise em aproximadamente 30 minutos; a presença contínua do anticolinesterásico permite que o efeito dure por várias horas. Os anticolinesterásicos reversíveis podem ser classificados como compostos simples de amônio quaternário (edrofônio) ou derivados de éster de carbamato, incluindo aminas terciárias (fisostigmina), aminas quaternárias (neostigmina) e aminas bisquaternárias (ambenônio). Três anticolinesterásicos reversíveis representativos estão apresentados na Figura 8-4.

Os anticolinesterásicos irreversíveis são organofosforados que dão origem a uma enzima fosforilada, a qual não é significativamente regenerada por hidrólise. Apesar de seu limitado valor terapêutico, têm grande relevância toxicológica. Quatro exemplos representativos são (1) o isoflurofato, o composto mais bem conhecido e estudado dessa classe; (2) o malation, um inseticida amplamente usado; (3) o ecotiofato, um dos primeiros compostos dessa classe a ter aplicação terapêutica; e (4) o tabun, um dos gases neurotóxicos mais potentes. As estruturas de diversos anticolinesterásicos estão representadas na Figura 8-5. Os anticolinesterásicos estão classificados conforme seus usos na Tabela 8-1.

Mecanismo de Ação

No Capítulo 5 salientou-se que a AChE hidrolisa a ACh com grande rapidez, que a enzima fica localizada na região do receptor e que age com maior eficiência quando a ACh está presente em baixa concentração. Existe também uma colinesterase plasmática inespecífica, ou pseudocolinesterase (butirilcolinesterase), que apresenta maior afinidade por ésteres butíricos que por ésteres acetato e é mais eficiente quando a concentração de ACh e outros ésteres é alta.

A AChE é composta por unidades proteicas, cada uma com peso molecular de 70.000 Da. A enzima está presente nas membranas plasmáticas sinápticas na forma de oligômeros simples (monômeros, dímeros e tetrâmeros). Uma configuração muito maior, presente na lâmina basal externa da sinapse (e especialmente evidente na junção neuromuscular), apresenta tetrâmeros da unidade catalítica acoplados a um colágeno específico (colágeno Q) através de ligações dissulfeto, produzindo um filamento de 50 nm de comprimento e pesando 106 Da[ii].[22] Aglomerados

[ii]Nota da Revisão Científica: Filamento "pesando 106 Da" (*sic*). Aqui parece ter havido erro gráfico no original. Segundo se pode constatar na própria referência citada (ref. 22), essa estrutura pesa em torno de 1.060 kDa.

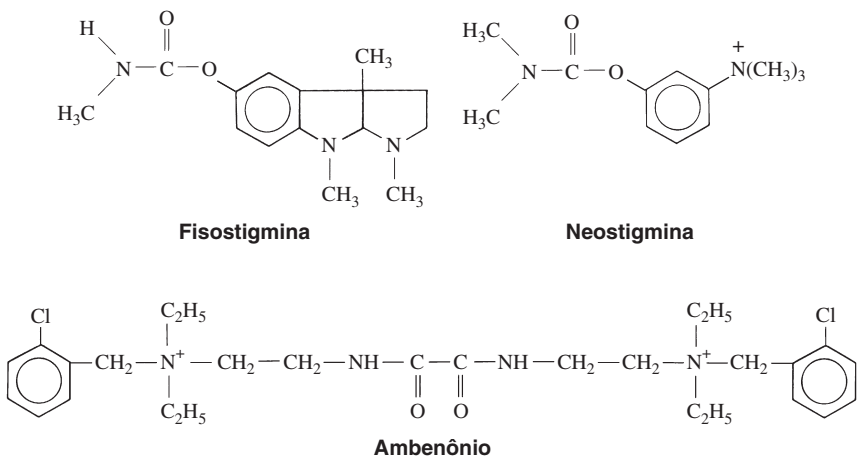


FIGURA **8-4** Anticolinesterásicos reversíveis representativos.

TABELA **8-1**

Usos dos Anticolinesterásicos

USO	FÁRMACOS
Tratamento do glaucoma	Demecário, ecotiofato, fisostigmina
Tratamento da miastenia grave	Ambenônio, edrofônio,* neostigmina, piridostigmina
Tratamento da doença de Alzheimer	Donepezila, galantamina, rivastigmina, tacrina
Reversão de relaxantes musculares não-despolarizantes	Edrofônio, neostigmina, piridostigmina
Gases neurotóxicos	Sarin, soman, tabun
Inseticidas (organofosforados)	Malation, paraoxon, paration
Inseticidas (carbamatos)	Aldicarb, carbaril, propoxur

*Somente para fins diagnósticos.

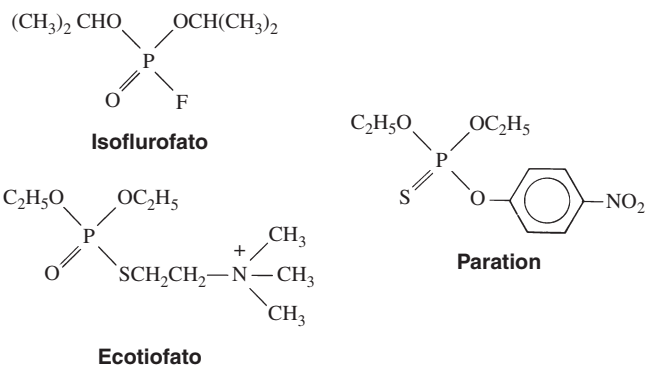


FIGURA **8-5** Anticolinesterásicos irreversíveis representativos.

dessas estruturas formam associações complexas com diversas proteínas na superfície celular.

A molécula de ACh reage com a enzima AChE em dois sítios principais; esses sítios estão representados, com a ACh e diversos anticolinesterásicos, na Figura 8-6. Representa-se a AChE contendo um sítio de ligação de colina, para onde o amônio quaternário da ACh é atraído, e um sítio esterásico, com afinidade pela porção éster da molécula.[26] É no sítio esterásico que a molécula da ACh é cindida, acetilando a enzima, que é rapidamente regenerada por combinação com água. Os anticolinesterásicos organofosforados apresentam afinidade principalmente pelo sítio esterásico da molécula de AChE. Eles produzem um acoplamento covalente muito estável; praticamente não há hidrólise com muitos desses compostos e a atividade colinesterásica permanece reduzida até que nova enzima seja sintetizada. Como a renovação (o *turnover*) da enzima pode levar muitas semanas, diz-se que a ação dos organofosforados é irreversível.

Os agentes anticolinesterásicos que têm o maior uso terapêutico são fármacos como a neostigmina e a fisostigmina, que interagem firmemente com ambos os sítios de ligação do receptor. Como acontece com os organofosforados, o acoplamento desses fármacos a resíduos serina do sítio esterásico se dá por uma ligação covalente. Essa ligação, no entanto, é sujeita a hidrólise e esses fármacos são classificados como inibidores reversíveis da colinesterase.

O anticolinesterásico quaternário mais simples, o edrofônio (Fig. 8-6), liga-se à AChE de maneira não covalente. Sua inibição é rapidamente reversível, tornando-o útil em situações que requerem uma ação de curta duração, como para fins diagnósticos. Os termos *reversível* e *irreversível* denotam diferenças na duração do efeito, não no sítio de acoplamento.

Os anticolinesterásicos, sejam reversíveis ou irreversíveis, devem seus efeitos farmacológicos principalmente à sua capacidade de prolongar a permanência da ACh nos locais onde esta tem função mediadora. Seus efeitos são frequentemente idênticos aos da ACh, apesar de muito mais prolongados e, na maioria dos casos, completamente dependentes da presença de ACh endógena na área efetora. Por essa razão, a maioria dos anticolinesterásicos não atua em órgãos desnervados. Exceções a essa generalização são os compostos de amônio quaternário como a neostigmina e a piridostigmina e a amina bisquaternária ambenônio, que estimulam receptores nicotínicos (N_M) diretamente. A neostigmina é capaz de estimular diretamente a junção neuromuscular e é eficaz

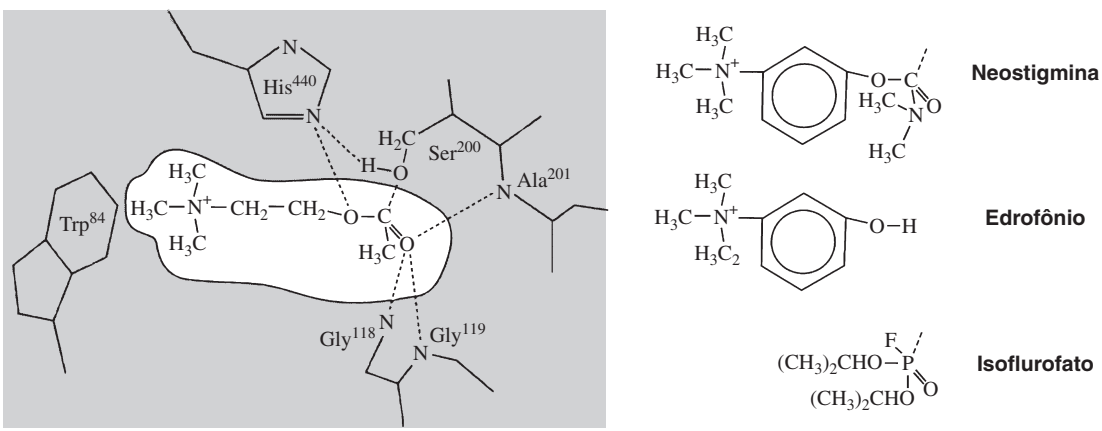


FIGURA **8-6** Interação entre a acetilcolina e três anticolinesterásicos com a acetilcolinesterase. A carga positiva do grupamento amônio quaternário da acetilcolina é atraída para o sítio de ligação de colina da acetilcolinesterase pelos elétrons π de aminoácidos aromáticos circundantes, incluindo o triptofano (*Trp*[84]) mostrado na figura. As interações hidrofóbicas reforçam a ligação da porção colina. Ocorre acoplamento covalente com o resíduo de serina (*Ser*[200]) no sítio esterásico. Como resultado, a colina é destacada e a enzima fica acetilada por um breve instante, enquanto a hidrólise espontânea não libera a enzima. O nitrogênio de aminoácidos próximos participa desse processo formando pontes de hidrogênio com o grupamento acetato. A neostigmina mimetiza a acetilcolina em sua ligação à acetilcolinesterase; entretanto, o grupamento carbamoil não é retirado tão facilmente do sítio esterásico. O edrofônio não só se liga principalmente ao sítio de ligação de colina como também participa formando uma ponte de hidrogênio com o nitrogênio da histidina (*His*[440]) do sítio esterásico. O organofosforado isoflurofato reage somente com o sítio esterásico, onde cria uma ligação covalente estável. (Reimpresso com a permissão da AAAS. Adaptado de Sussman JL, Harel M, Frolow F, et al.: Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: a prototypic acetylcholine-binding protein, *Science* 253:872-879, 1991.)

em músculos esqueléticos desnervados. Sua farmacologia é o resultado da combinação de propriedades anticolinesterásicas e colinomiméticas.

Efeitos Farmacológicos

Os inibidores da colinesterase produzem efeitos muscarínicos similares aos causados por agonistas colinérgicos de ação direta (descritos anteriormente e citados no Cap. 5). Esses efeitos são mediados pelo aumento da concentração da ACh na junção neuroefetora autônoma e na junção neuromuscular do músculo esquelético. A atividade dos anticolinesterásicos é maior em órgãos que recebem estimulação nervosa colinérgica mais ou menos contínua. O resultado é que seus efeitos são primeiramente observados na musculatura lisa de diversas estruturas oculares, no trato gastrointestinal e na bexiga.

Uma importante diferença entre os efeitos de anticolinesterásicos e os de fármacos muscarínicos de ação direta é que os primeiros não causam vasodilatação significativa mediada por receptores muscarínicos, pois muitos vasos não têm inervação parassimpática e não há ACh para ser protegida contra a hidrólise. Em vez disso, os efeitos vasculares de altas doses de anticolinesterásicos são amplamente mediados por seus efeitos sobre gânglios autônomos e sobre centros vasomotores bulbares. (Este último caso ocorre principalmente com a fisostigmina, que não se encontra permanentemente carregada e pode atravessar a barreira hematoencefálica). Em razão de aumentarem a concentração sináptica de ACh em sítios ganglionares e neuromusculares, os inibidores de colinesterases indiretamente estimulam receptores N_N e N_M, e em altas doses subsequentemente causam seu bloqueio. O bloqueio de gânglios simpáticos pode acarretar respostas hipotensoras. Inibidores quaternários de colinesterases como a neostigmina também são capazes de estimular diretamente receptores N_M e, em menor escala, receptores N_N.

Como acontece com os alcaloides colinomiméticos, sabe-se que os anticolinesterásicos evocam efeitos centrais. Os efeitos no SNC observados em casos de intoxicação por anticolinesterásicos – confusão, ataxia, anormalidades respiratórias, convulsões, coma e morte por paralisia respiratória – são evidências consistentes de que os receptores colinérgicos desempenham papel importante na neurotransmissão central. Como salientado no Capítulo 5, existem receptores muscarínicos e nicotínicos no SNC. Como já mencionado, compostos do amônio quaternário apresentam baixa capacidade de atravessar membranas biológicas, portanto anticolinesterásicos contendo um grupamento de amônio quaternário (p. ex., neostigmina ou edrofônio) são pouco absorvidos após administração oral e não atravessam facilmente a barreira hematoencefálica. Previsivelmente, eles são bastante eficazes em junções neuromusculares esqueléticas, mas não têm efeitos centrais.

Absorção, Destino e Eliminação

A fisostigmina é rapidamente absorvida após administração oral, subcutânea e tópica, e é destruída principalmente por hidrólise na ligação éster por esterases plasmáticas, incluindo a pseudocolinesterase. Os outros anticolinesterásicos reversíveis listados neste capítulo, como a neostigmina e a piridostigmina, são compostos de amônio quaternário, o que significa que eles atravessam membranas plasmáticas com dificuldade. Alguns desses compostos são degradados por esterases ou enzimas microssômicas hepáticas. Esses compostos e seus metabólitos aparecerem na urina.

Os anticolinesterásicos organofosforados, com exceção do ecotiofato, são altamente lipossolúveis e são rapidamente absorvidos no trato gastrointestinal, pela pele e membranas mucosas, e no pulmão. Essas características explicam seu potencial tóxico quando utilizados como aerossóis, pós, vapores ou líquidos. A maioria dos organofosforados é metabolizada por A-esterases (paraoxonases) no plasma e no fígado e por oxidação microssômica; para alguns fármacos, a transformação enzimática dá origem a um produto mais tóxico que o composto original. No caso do isoflurofato, aproximadamente 80% do fármaco são metabolizados e eliminados na urina e fezes durante as primeiras 24 horas e aproximadamente 20% permanecem ligados a proteínas nos tecidos por um período prolongado.

Efeitos Adversos

Em seres humanos, a intoxicação por anticolinesterásicos advém da superdosagem com fármacos utilizados no tratamento da miastenia grave ou da exposição a quantidades tóxicas de carbamatos e organofosforados presentes em inseticidas e armas químicas. Inseticidas organofosforados são amplamente usados em muitos países e milhares de casos de intoxicação podem ser atribuídos a esses compostos, especialmente o paration. A maioria dos organofosforados é composta por líquidos voláteis em temperaturas normais e altamente lipossolúveis. Eles são rapidamente absorvidos pela pele, trato respiratório, trato gastrointestinal e olhos. Os sintomas de intoxicação por anticolinesterásicos refletem o papel da ACh como neuromediador em receptores nicotínicos e muscarínicos localizados perifericamente e no SNC. Em altas doses, os anticolinesterásicos reversíveis podem produzir os mesmos sintomas que os anticolinesterásicos irreversíveis; a principal diferença entre esses dois grupos está no acesso rápido à circulação e às ações mais duradouras dos irreversíveis.

Os primeiros sinais e sintomas a surgirem, especialmente após exposição local por aerossóis, vapor ou pó, são miose pronunciada, incapacidade de ajustar a visão para longe, rinorreia intensa e cefaleia frontal que pode ser atribuída a espasmos do músculo ciliar. O trato respiratório também é afetado logo após a exposição. Além do corrimento nasal aquoso, há hiperemia nasal, sensação de aperto no peito provavelmente devido à broncoconstrição, e secreção brônquica aumentada. Em sequência pode haver chiado, relacionado à broncoconstrição e à hipersecreção. Pode ocorrer laringospasmo devido à atividade secretora, que aciona espasmos reflexos da musculatura laríngea. Pode sobrevir comprometimento grave e muito rápido da ventilação. Outras manifestações de estimulação muscarínica incluem efeitos gastrointestinais como salivação, anorexia, náusea, vômito, cólicas intensas, diarreia e defecação involuntária. Podem ocorrer também sudorese, lacrimejamento, bradicardia, aumento da frequência urinária e micção involuntária.

Com a instalação dos efeitos muscarínicos, vários efeitos nicotínicos também se evidenciam. O indivíduo afetado apresenta fatigabilidade fácil e fraqueza generalizada, especialmente por exercício. Seguem-se contrações musculares involuntárias, fasciculações e câimbras musculares; agrava-se então a fraqueza muscular generalizada, inclusive dos músculos respiratórios. Os movimentos respiratórios se tornam mais superficiais e rápidos, podendo ocorrer parada respiratória em minutos, a menos que seja instituída ventilação mecânica. A grande dificuldade respiratória é devida também à constrição das vias aéreas e à intensa atividade secretória no trato respiratório. Os gânglios simpáticos podem ser estimulados e posteriormente bloqueados em intoxicações moderadas a graves, porém isso normalmente não causa risco de morte. Por fim, manifestações marcantes do SNC iniciam-se com tensão, inquietude, nervosismo e evoluem para confusão e ataxia, coma, perda de reflexos, respiração de Cheyne-Stokes e finalmente convulsões generalizadas. A causa da morte é insuficiência respiratória resultante da paralisia dos músculos respiratórios, depressão central da respiração e obstrução das vias aéreas. O Quadro 8-1 resume os sinais de intoxicação com anticolinesterásicos de acordo com os efeitos muscarínicos, nicotínicos e centrais.[6]

O tratamento da intoxicação aguda com organofosforados deve incluir as seguintes ações:

1. Afastar a vítima da fonte de contaminação ou remover o contaminante contendo organofosforado.
2. Administrar atropina em doses heroicas. A atropina não reverte o bloqueio neuromuscular produzido por esses agentes, mas atenua os efeitos causados pelo estímulo excessivo dos receptores muscarínicos, incluindo muitas das manifestações centrais da intoxicação. Podem ser necessárias doses repetidas e frequentemente muito altas.
3. Manter as vias aéreas desobstruídas e administrar ventilação mecânica.
4. Injetar um benzodiazepínico, como o diazepam, se a atropina não for capaz de aliviar as convulsões.
5. Administrar pralidoxima. Este fármaco é uma das diversas oximas que foram sintetizadas nos anos 1950 como reativadores da colinesterase.

QUADRO **8-1**

Manifestações da Superdosagem com Anticolinesterásicos

EFEITOS MUSCARÍNICOS (PERIFÉRICOS)	EFEITOS NICOTÍNICOS* (PERIFÉRICOS)	EFEITOS NO SNC
Miose, cefaleia frontal, hiperemia conjuntival, visão embaçada	Fraqueza muscular, contrações, fasciculações	Agitação, vertigem, tensão, ansiedade, náusea
Rinorreia, hiperemia nasal	Taquicardia	Tremores, alterações eletroencefalográficas
Lacrimejamento, salivação, sudorese	Elevação ou queda da pressão arterial	Confusão, ataxia, convulsões
Secreções brônquicas aumentadas, aperto no peito, broncoconstrição, chiado	Morte por parada respiratória	Depressão dos centros respiratório e circulatório, cianose, coma, colapso respiratório e circulatório
Anorexia, náusea, vômito, cólicas, diarreia, defecação involuntária		Morte por parada respiratória
Urgência urinária, micção involuntária		
Bradicardia, hipotensão		

* Os efeitos nicotínicos incluem estimulação e inibição da transmissão sináptica ou juncional.
SNC, Sistema nervoso central.

Quando o mecanismo da intoxicação por organofosforado foi completamente compreendido, tornou-se possível idealizar uma molécula capaz de reverter a inibição da AChE. Postulou-se que acoplando um grupamento nucleofílico a um grupamento catiônico de nitrogênio quaternário a uma distância atômica adequada, o fósforo do grupo alquilfosfato seria atacado e removido da AChE em uma reação de deslocamento. Além disso, imaginou-se que o grupo catiônico dessa molécula ideal seria atraído para o sítio de ligação de colina e o átomo nucleofílico seria levado ao encontro do átomo de fósforo. Muitos compostos foram sintetizados e um dos mais potentes foi a pralidoxima, cuja estrutura está representada na Figura 8-7. A administração intravenosa das oximas leva a uma reativação da AChE notavelmente rápida em junções neuromusculares nas quais a transmissão tenha sido bloqueada pela intoxicação com anticolinesterásicos irreversíveis. A reativação ocorre em minutos, mas o efeito das oximas é muito menos dramático em sítios muscarínicos e, com poucas exceções, é desprezível no SNC (pois muitos dos reativadores são compostos quaternários e não ultrapassam a barreira hematoencefálica). Adicionalmente, as oximas são mais eficazes quando administradas imediatamente após a exposição, pois o processo de "envelhecimento" do complexo AChE fosforilado torna a enzima resistente à reativação. O uso terapêutico da pralidoxima e seus congêneres é reservado para casos de intoxicação com anticolinesterásicos irreversíveis.

Em algumas situações de intoxicação por organofosforados, uma neuropatia periférica tardia pode seguir-se à fase colinérgica aguda. Dois tipos já foram descritos. Um surge 2 a 5 semanas após a exposição ao organofosforado e envolve a fosforilação e inativação de uma enzima denominada esterase neurotóxica. A segunda neuropatia, denominada *síndrome intermediária*, foi descrita em aproximadamente 10% dos pacientes recentemente tratados para intoxicação com organofosforado e surge 24 a 96 horas após a exposição.[25] Essa condição, que não responde à atropina e pralidoxima, envolve músculos dos membros proximais, os flexores do pescoço, alguns nervos cranianos e os músculos respiratórios. Esses pacientes requerem suporte respiratório e muitos morrem de parada respiratória. Presume-se que a síndrome intermediária possa ser causada por contaminação do organofosforado ou por interação do organofosforado com alguns outros pesticidas.

USOS TERAPÊUTICOS GERAIS

A ACh em si teve pouquíssimas aplicações dada a extrema brevidade de suas ações. A síntese de congêneres resolveu a questão da duração e resultou em fármacos com ações mais seletivas. Apesar de esses compostos possuírem uso limitado na terapêutica atual, os ésteres da colina e o alcaloide pilocarpina, assim como os anticolinesterásicos reversíveis, ainda são utilizados para alguns fins importantes. Os anticolinesterásicos irreversíveis são principalmente usados como ferramentas de laboratório, inseticidas e terapeuticamente em certas condições oftalmológicas.

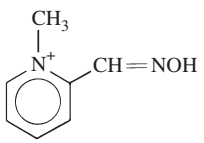


FIGURA **8-7** Fórmula estrutural da pralidoxima.

Glaucoma

Glaucoma é o nome dado a um grupo de doenças caracterizadas pela elevação da pressão intraocular, uma atrofia progressiva da retina e uma perda gradual do campo de visão. O humor aquoso é produzido no epitélio ciliar, passa para a câmara posterior e então, através da pupila, para a câmara anterior. Ele deixa o olho por duas vias situadas no ângulo da câmara anterior. Na primeira, o humor aquoso passa através da malha trabecular pela parede interna do canal de Schlemm e então para a circulação venosa. Na segunda rota, denominada *via uveoscleral*, o humor aquoso flui através da íris e da face anterior do músculo ciliar e finalmente sai pela esclera. A maioria das formas de glaucoma decorre de uma interferência na drenagem da malha trabecular ou do fechamento do ângulo pela íris.

O glaucoma é classificado como primário, secundário ou congênito, com base em suas características e etiologia. Dos tipos primários, o glaucoma de ângulo aberto e o glaucoma de ângulo fechado são os mais comuns. No glaucoma de ângulo aberto, a resistência do efluxo está elevada devido a uma perturbação na malha trabecular ou a uma alta pressão venosa episcleral. A doença é crônica, progride lentamente e é frequentemente insidiosa, pois pode haver danos irreversíveis ao aparelho visual antes do desenvolvimento de sintomas. O glaucoma de ângulo fechado, como sugere seu outro nome, glaucoma agudo congestivo, é frequentemente uma emergência médica, desencadeada pela elevação da pressão intraocular, geralmente porque o contato íris-lente obstrui o efluxo do humor aquoso da câmara posterior para a anterior. Os tipos de glaucoma secundários estão associados a várias doenças sistêmicas ou oculares, trauma, ou drogas.

A terapia para o glaucoma foca-se na estimulação da musculatura da íris e do corpo ciliar, facilitação do efluxo do humor aquoso, redução de sua formação ou extração de líquido do olho. Historicamente, apesar de os agentes colinérgicos (neste emprego denominados *mióticos*) terem sido os fármacos inicialmente e principalmente utilizados no tratamento do glaucoma crônico de ângulo aberto, muitos outros fármacos (Tabela 8-2) são utilizados

TABELA **8-2**

Fármacos Utilizados no Tratamento do Glaucoma

CLASSE	FÁRMACOS
Agonistas de Receptores Colinérgicos	Carbacol, pilocarpina
Anticolinesterásicos	
Curta duração	Fisostigmina
Longa duração	Demecário, ecotiofato
Agonistas de Receptores Adrenérgicos	
Agonista α e β	Epinefrina
Pró-fármaco	Dipivefrina
Agonista α_2	Apraclonidina, brimonidina
Antagonistas de Receptores β-Adrenérgicos	
Não seletivos	Carteolol, levobunolol, metipranolol, timolol
β_1 seletivos	Betaxolol
Outros Fármacos	
Análogos da prostaglandina $F_{2\alpha}$	Acetazolamida, bimatoprosta, latanoprosta, travoprosta, unoprostona
Inibidores da anidrase carbônica	Brinzolamida, dorzolamida
Agentes osmóticos	Glicerina, isossorbida, manitol
Produtos combinados	Dorzolamida e timolol; pilocarpina e epinefrina

atualmente, de modo isolado ou em combinação com os mióticos colinérgicos. Os bloqueadores do receptor β-adrenérgico e preparações de prostaglandinas são mais comumente utilizados hoje em dia como tratamento de primeira linha.[21]

A pilocarpina e outros fármacos que estimulam receptores muscarínicos reduzem a pressão intraocular por diminuição da resistência ao efluxo do humor aquoso. A pilocarpina está disponível para administração tópica em diferentes soluções e em uma formulação em gel de longa duração. Na atualidade, apenas ocasionalmente faz-se uso do carbacol, um fármaco de ação ligeiramente mais prolongada.

Os mióticos de ação prolongada – os anticolinesterásicos demecário e ecotiofato – são utilizados em pacientes com glaucoma crônico de ângulo aberto que são insensíveis ao tratamento com mióticos de ação curta e outros fármacos convencionalmente utilizados. Esses agentes são bastante potentes e são administrados nas mais baixas concentrações possíveis. A administração de ecotiofato por longo prazo (≥6 meses) tem sido associada a desenvolvimento de catarata. Os efeitos adversos limitam sua utilidade no tratamento de longo prazo do glaucoma.

Xerostomia

A xerostomia pode ocorrer em qualquer idade, mas é mais comumente observada em indivíduos idosos. A razão pela qual muitos idosos têm boca seca, entretanto, não está vinculada à redução na produção das glândulas salivares devida ao envelhecimento. A boca seca pode ser resultado de várias causas, incluindo irradiação das glândulas salivares, tratamento com antineoplásicos, doenças (p. ex., síndrome de Sjögren) e tratamento com diversos fármacos, o que é mais comum em pacientes idosos.[1] A saliva tem diversas funções de proteção da cavidade oral.[11,19] Um volume adequado de saliva é necessário para a limpeza dos dentes e da cavidade oral. Tampões presentes na saliva reduzem os efeitos de ácidos. Proteínas, inclusive mucinas, auxiliam na mineralização do esmalte dental; promovem lubrificação e assim diminuem o desgaste dentário; têm propriedades antibacterianas, antivirais e antifúngicas; e fornecem fatores de crescimento para reparo tecidual.[9,19] O fluxo salivar reduzido, que é uma causa preponderante (mas não a única) da sensação de boca seca, é um fator de risco para doenças bucais. A xerostomia pode ser muito desconfortável e está sabidamente associada ao aumento de cáries; dores bucais; aumento de infecções orais; e dificuldades na fala, mastigação e deglutição.[19,20] A pilocarpina e a cevimelina foram aprovadas para o tratamento da xerostomia em pacientes com glândulas salivares funcionais.[12]

Uma dose de 5 a 10 mg de pilocarpina causa aumentos significativos nas secreções das glândulas parótidas, submandibulares e sublinguais, com fluxos máximos alcançados em 30 minutos e retorno às taxas basais em aproximadamente 3 horas. O fármaco é geralmente administrado três vezes ao dia. Os efeitos de aumento da salivação dependem da função residual da glândula salivar. Em geral, essas doses não causam variações significativas da pressão sanguínea, frequência ou função cardíaca. A sudorese é um efeito colateral comum; relataram-se também calafrios, náuseas e tonturas. A cevimelina é um agonista seletivo dos receptores muscarínicos M_1 e M_3 também utilizado no tratamento da xerostomia. Devido à sua seletividade, este fármaco apresenta menos efeitos adversos relatados que a pilocarpina; no entanto, não foram realizados estudos clínicos que confirmassem essa alegação. A cevimelina é administrada em três doses diárias de 30 mg. O cirurgião-dentista deve ser cuidadosamente criterioso na decisão de tratar a boca seca com agonistas muscarínicos. O tratamento da xerostomia não deve comprometer outros tratamentos que o paciente possa estar recebendo, devendo considerar-se os fatores de risco relacionados ao uso de agonistas de receptores muscarínicos.

Para o alívio da boca seca podem ser prescritos fluidos orais, incluindo substitutos da saliva. Tais fluidos devem substituir a pilocarpina ou cevimelina em pacientes nos quais esses fármacos não são bem tolerados, em pacientes que correm risco de sofrer efeitos adversos (como pacientes com asma não controlada), em pacientes para os quais a pilocarpina ou cevimelina comprometeriam um tratamento vigente, ou em pacientes nos quais há perda completa da função salivar. Outras contraindicações são comentadas na seção de usos terapêuticos em Odontologia.

Reversão do Bloqueio Neuromuscular

No Capítulo 10 discute-se o uso de anticolinesterásicos reversíveis na anestesia geral para terminar o bloqueio neuromuscular de fármacos curare-símiles.

Miastenia Grave

A miastenia grave (MG) é uma doença caracterizada pela fraqueza e fácil fatigabilidade de músculos esqueléticos, particularmente músculos oculares e orofaríngeos, e por pronunciadas variações na intensidade dos sintomas ao longo de um único dia. A prevalência da doença é de 14 a 15 por 100.000 indivíduos, sendo causa de morte em aproximadamente 10% dos pacientes. Existe também uma forma neonatal de MG, que tende a ser transitória. Apesar de a doença ter sido descrita há mais de 300 anos, os mecanismos subjacentes e o tratamento adequado permaneceram obscuros até que dois pesquisadores, Remen em 1932[23] e Walker em 1934,[27] que não se conheciam, administraram neostigmina a seus pacientes e relataram alívio dos sintomas.

No início, o paciente miastênico típico apresenta complicações oculares – visão dupla, ou ptose, ou ambos – e dificuldades na mastigação e deglutição. Posteriormente, podem surgir dispneia e outros problemas respiratórios. Aproximadamente 10% dos pacientes com MG são portadores de tumor no timo e aproximadamente 75% possuem hiperplasia no tecido linfoide do timo. Após timectomia, pelo menos 30% dos pacientes com essa morbidade apresentam remissão dos sintomas miastênicos.

A partir dos trabalhos de Remen[23] e Walker[27] ficou claro que a provável falha na MG situava-se na junção neuromuscular. Pesquisadores mostraram que apesar de o diâmetro da vesícula sináptica estar inalterado, a área neuroterminal média e a membrana pós-sináptica mostram-se anormalmente simples, com fendas esparsas, rasas, amplas, ou ausentes. A resposta favorável de alguns pacientes após a timectomia e algumas características da resposta muscular na MG levou à identificação dessa doença como uma condição de fundo autoimune. A MG autoimune experimental é caracterizada por membranas pós-sinápticas simplificadas, altas

concentrações de anticorpos contra receptores de ACh no soro, ligação de anticorpos à maioria dos receptores para ACh no músculo, e redução da quantidade de receptores de ACh a aproximadamente 30% do normal.

A MG é atualmente encarada como uma doença autoimune na qual há produção contínua de anticorpos contra o receptor de ACh na junção neuromuscular. O defeito primário na MG é a perda de receptores de ACh através da destruição acelerada de receptores sem o concomitante aumento das taxas de síntese e pela lise focal da membrana pós-sináptica mediada por complemento. Outras formas de MG podem envolver outras proteínas na junção neuromuscular.

Atualmente, o tratamento da MG é bastante padronizado. O diagnóstico é feito com base em exames físicos e neurológicos; uma titulação elevada de anticorpos IgG contra receptores de ACh; uma melhora na força muscular após injeção intravenosa ou intramuscular de edrofônio, um anticolinesterásico de ação curta; e eletromiografia de fibra única. Após o diagnóstico positivo, seis métodos de tratamento estão disponíveis.[24] No primeiro método, emprega-se um entre três anticolinesterásicos reversíveis (neostigmina, piridostigmina e ambenônio) para melhorar a transmissão neuromuscular. Segundo, em pacientes com timomas o tratamento cirúrgico (timectomia) está especialmente indicado. Terceiro, o tratamento com corticosteroides é atualmente considerado a terapia padrão inicial para MG leve a moderada. Quarto, podem ser utilizados outros fármacos imunossupressores, como a ciclosporina e a azatioprina. Quinto, em situações agudas uma modalidade eficaz é a plasmaférese, para remover os anticorpos indesejáveis. Sexto, altas doses intravenosas de imunoglobulinas também são utilizadas em situações agudas. (O mecanismo das imunoglobulinas intravenosas ainda não está bem esclarecido.)

O tratamento com fármacos imunossupressores está associado a efeitos colaterais indesejáveis (Cap. 41). Com a azatioprina, os efeitos tóxicos mais comuns afetam os sistemas gastrointestinal e hematológico, com náuseas, vômitos e desconforto abdominal importantes nos primeiros meses. O uso da ciclosporina associa-se com nefrotoxicidade, diarreia, dor gengival, náusea e cefaleias. O tratamento com corticoides é acompanhado de muitos efeitos adversos (Cap. 35). A osteoporose é um risco expressivo; para proteger as estruturas ósseas, os pacientes são rotineiramente tratados com bisfosfonatos ou outros medicamentos.

Existe a possibilidade de o tratamento com um anticolinesterásico ser complicado pelos efeitos colaterais resultantes do acúmulo de ACh em sítios colinérgicos. Alguns desses efeitos são caracteristicamente muscarínicos – cólicas abdominais, diarreia, sudorese, salivação e lacrimejamento – e podem ser bem controlados pela administração de atropina e fármacos relacionados. Outros efeitos colaterais, como fasciculações musculares e sintomas centrais, não são controláveis por antagonistas muscarínicos e podem ser sinais de alerta de uma crise colinérgica iminente, que pode advir da superdosagem com anticolinesterásicos. Em função da despolarização persistente da junção neuromuscular, a crise colinérgica é caracterizada por fraqueza muscular, particularmente dos músculos respiratórios. A crise colinérgica assemelha-se muito à crise miastênica, podendo a segunda ser causada por medicação inadequada, e é necessário que se determine rapidamente de qual das duas condições se trata. Essa determinação é feita administrando-se, com extrema cautela e com equipamentos de ressuscitação prontos para uso imediato, uma dose muito pequena de edrofônio. Se houver alívio dos sintomas, o problema é fraqueza miastênica; se a força muscular diminuir, fecha-se o diagnóstico de crise colinérgica.

Antídoto para Intoxicação por Atropina

Em teoria, todos os fármacos colinérgicos com propriedades muscarínicas deveriam ser úteis em antagonizar os efeitos da atropina, porém os fármacos mais eficazes para esse propósito são os anticolinesterásicos, sendo a fisostigmina o fármaco de escolha. Quando se confirma o diagnóstico de intoxicação por atropina, a fisostigmina é administrada por via intravenosa, com rápido alívio do delírio e do coma. A neostigmina e outros compostos de amônio quaternário têm seu uso limitado, pois são incapazes de combater os efeitos da atropina no SNC.

Numerosos agentes psicotrópicos (p. ex., antidepressivos tricíclicos, fenotiazínicos e anti-histamínicos) mimetizam, em diferentes níveis, os efeitos antimuscarínicos da atropina. Particularmente quando utilizados em combinação (para sedação intravenosa ou outras razões), esses agentes podem induzir uma crise anticolinérgica central que consiste em confusão, delírio, alucinações e comportamento psicótico. A síndrome é eficazmente revertida por administração intravenosa de doses entre 0,5 e 2 mg de fisostigmina. Uma vez que a duração da ação da fisostigmina parenteral é de 1 a 2 horas, podem ser necessárias administrações repetidas para prevenir a reinstalação da síndrome.

Íleo Paralítico e Atonia de Bexiga

Após cirurgia abdominal e pélvica, frequentemente há falha na peristalse, o que causa distensão abdominal e desconforto pós-operatórios. A neostigmina tem sido utilizada no tratamento dessa condição, assim como o betanecol, que é preferido entre os ésteres da colina devido ao seu reduzido efeito cardíaco. A atonia da bexiga, que também ocorre após cirurgias e eventualmente no pós-parto, causa retenção urinária e é tratada com betanecol ou neostigmina.

Demências Senis do Tipo Alzheimer

A doença de Alzheimer e demências senis relacionadas são doenças neuropsiquiátricas progressivas e debilitantes. A doença de Alzheimer manifesta-se por perda de memória, déficits de linguagem e outros sintomas, e normalmente culmina em morte por alguma condição debilitante em aproximadamente uma década. Apesar de a causa da doença de Alzheimer permanecer como uma área ativa de pesquisa, a demência aparentemente é uma forma de encefalopatia amiloide resultante da deposição da proteína β-amiloide em determinadas regiões do SNC.[15] A deposição dessa proteína causa a formação de placas senis, oxidação, inflamação, morte neuronal devida a múltiplos fatores e perda de vários neurotransmissores diferentes importantes para a cognição e a memória.[7] Um neurotransmissor central afetado pela doença de Alzheimer, especialmente em estágios iniciais da enfermidade, é a ACh.

No cérebro de pacientes com a doença de Alzheimer foram identificadas deficiências na ACh e na colina acetiltransferase, que é a enzima responsável pela formação de ACh a partir da colina e da acetil coenzima A. A identificação dessas deficiências sugeriu uma estratégia de tratamento para a doença de Alzheimer, análoga à utilizada na farmacoterapia da doença de Parkinson – reposição do agonista faltante (neste caso, colinérgico).[14] Experimentos iniciais com a fisostigmina demonstraram uma melhora transitória, porém variável. Os inibidores da AChE que são utilizados no tratamento da doença de Alzheimer atravessam facilmente a barreira hematoencefálica. A tacrina, um anticolinesterásico reversível de ação mais prolongada, está aprovada para o tratamento paliativo de formas leves a moderadas da doença de Alzheimer; no entanto, em doses terapêuticas a tacrina também é capaz de produzir hepatotoxicidade expressiva, apesar de reversível, sendo raramente utilizada na atualidade. A donepezila, a rivastigmina e a galantamina são inibidores da AChE mais recentes utilizados no tratamento de pacientes com doença de Alzheimer. Estes pacientes apresentaram melhoras modestas, ainda que significativas, com os inibidores da AChE.[4,5] Seu benefício parece concentrar-se no retardo temporário da perda de memória e de função.

Outras estratégias em ativa investigação são aquelas direcionadas majoritariamente à redução das respostas adversas ao β-amiloide. Inibidores da AChE para a doença de Alzheimer são frequentemente administrados em combinação com vitamina E, um antioxidante, e memantina, um antagonista do receptor N-metil-D-aspartato.[7]

Outros Usos

A inalação de metacolina é ocasionalmente utilizada no teste de provocação brônquica para o diagnóstico da asma, e o edrofônio tem sido administrado intravenosamente para interromper crises de taquicardia atrial paroxística. No entanto, ambos os usos têm efeitos indesejáveis potenciais (broncoconstrição com a metacolina e bradicardia com o edrofônio), e são indicados somente quando manobras terapêuticas ou diagnósticas mais bem estabelecidas tiverem sido esgotadas.

FÁRMACOS COLINÉRGICOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Colinomiméticos	
Acetilcolina[i]	
Betanecol	Liberan®
Carbacol[i]	
Cevimelina[i]	
Metacolina[i]	
Pilocarpina, cloridrato	Pilocan®
Pilocarpina, nitrato[i]	
Anticolinesterases	
Ambenônio[i]	
Demecário[i]	
Donepezila	Eranz®
Ecotiofato[i]	
Edrofônio[i]	
Galantamina	Reminyl ER®
Isoflurofato[i]	
Neostigmina	Normastig, Prostigmine
Fisostigmina[i]	
Piridostigmina	Mestinon®
Rivastigmina	Exelon®
Salicilato de fisostigmina	
Tacrina[i]	
Reativador de colinesterases	
Pralidoxima	Contrathion®

[i]Nota da Revisão Científica: Não disponível atualmente no Brasil.

Adicionalmente ao uso de organofosforados como inseticidas, muitos carbamatos inibidores reversíveis da AChE também estão disponíveis como inseticidas.

USOS TERAPÊUTICOS EM ODONTOLOGIA

Todos os fármacos colinomiméticos que têm afinidade por sítios muscarínicos são capazes de estimular a salivação. A xerostomia é um problema comum encontrado por dentistas em pacientes com síndrome de Sjögren,[1] pacientes que foram irradiados na cabeça e no pescoço, e pacientes sob tratamento com fármacos que causam boca seca. Agonistas dos receptores muscarínicos podem ser úteis na estimulação do fluxo salivar quando há tecido glandular salivar funcional presente e quando não há contraindicações para seu uso. Os agonistas muscarínicos não devem ser administrados se houver comprometimento de outros tratamentos em curso. O tratamento antimuscarínico da bexiga hiperativa (Cap. 9) tende a ficar comprometido pela administração de um agonista muscarínico. (O tratamento com fármacos antimuscarínicos também provavelmente reduzirá a eficácia clínica da pilocarpina ou cevimelina.) Os agonistas muscarínicos estão contraindicados em casos de obstrução do trato urinário, hiperatividade das vias aéreas, doença pulmonar obstrutiva crônica, insuficiência cardíaca aguda, espasmos gastrointestinais, hipertireoidismo e irite aguda. A pilocarpina é geralmente administrada em doses de 5 a 10 mg três vezes ao dia, 30 minutos antes de cada refeição. A cevimelina é administrada em doses de 30 mg três vezes ao dia. Como mencionado anteriormente, a fisostigmina pode ser valiosa no tratamento de algumas reações adversas a fármacos antimuscarínicos utilizados em sedação intravenosa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Hashimi I: Xerostomia secondary to Sjögren's syndrome in the elderly: recognition and management. *Drugs Aging* 22:887-899, 2005.
2. Ammirati JF, Traquair JA, Horgen PA: Poisonous mushrooms of the northern United States and Canada, Minneapolis, 1986, University of Minnesota Press.
3. Beers WH, Reich E: Structure and activity of acetylcholine. *Nature* 228:917-922, 1970.
4. Birks J: Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* Issue 1:CD005593, 2006.
5. Burns A, O'Brien J: Clinical practice with anti-dementia drugs: a consensus statement from British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol* 20:732-755, 2006.
6. Cannard K: The acute treatment of nerve agent exposure. *J Neurol Sci* 249:86-94, 2006.
7. Cummings JL: Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 351:56-67, 2004.
8. Dale HH: The action of certain esters and ethers of choline, and their relation to muscarine. *J Pharmacol Exp Ther* 6:147-190, 1914.
9. Dowd FJ: Saliva and dental caries. *Dent Clin North Am* 43:579-597, 1999.
10. Engelhardt E, Loewi O: Fermentative Azetylcholinspaltung im Blut und ihre Hemmung durch Physostigmine. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 150:1-13, 1930.
11. Featherstone JD: Science and practice of caries prevention. *J Am Dent Assoc* 131:887-899, 2000.
12. Fox PC: Salivary enhancement therapies. *Caries Res* 38:241-246, 2004.
13. Furchgott RF: Endothelium-derived relaxing factor: discovery, early studies, and identification as nitric oxide. *Biosci Rep* 19:235-251, 1999.
14. Giacobini E: Cholinesterase inhibitors: from the Calabar bean to Alzheimer's therapy. In Giacobini E, editor: *Cholinesterases and cholinesterase inhibitors*, London, 2000, Martin Dubitz.
15. Harkany T, Penke B, Luiten PG: β-Amyloid excitotoxicity in rat magnocellular nucleus basalis: effect of cortical deafferentation of cerebral blood flow regulation and implications for Alzheimer's disease. *Ann N Y Acad Sci* 903:374-386, 2000.
16. Hunt R, Taveau RM: On the physiological action of certain choline derivatives and new methods for detecting choline. *BMJ* 2:1788-1791, 1906.
17. Ignarro LJ, Cirino G, Casini A, et al: Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview. *J Cardiovasc Pharmacol* 34:879-886, 1999.
18. Lange W, von Krueger G: Über Ester der Monofluorphosphorsäure. *Bericht Deutschen Keramischen Gesellschaft* 65:598-1601, 1932.
19. Mandel ID: The role of saliva in maintaining oral homeostasis. *J Am Dent Assoc* 119:298-304, 1989.
20. Mandel ID, Wotman S: The salivary secretions in health and disease. *Oral Sci Rev* 8:25-47, 1976.
21. Marquis RE, Whitson JT: Management of glaucoma: focus on pharmacological therapy. *Drugs Aging* 22:1-21, 2005.
22. Massoulié J, Bon S: The molecular forms of cholinesterase and acetylcholinesterase in vertebrates. *Annu Rev Neurosci* 5:57-106, 1982.
23. Remen L: Zur Pathogenese und Therapie der Myasthenia gravis pseudoparalytic. *Deutsche Z Nervenheilkunde* 128:66-78, 1932.
24. Schwendimann RN, Burton E, Minagar A: Management of myasthenia gravis. *Am J Ther* 12:262-268, 2005.
25. Senanayake N, Karalliedde L: Neurotoxic effects of organophosphorus insecticides: an intermediate syndrome. *N Engl J Med* 316:761-763, 1987.
26. Sussman JL, Harel M, Frolow F, et al: Atomic structure of acetylcholinesterase from *Torpedo californica*: a prototypic acetylcholine-binding protein. *Science* 253:872-879, 1991.
27. Walker MB: Case showing the effect of prostigmine on myasthenia gravis. *Proc R Soc Lond [Biol]* 28:759-761, 1935.

BIBLIOGRAFIA

Allingham RR, Shields MB: Shields' textbook of glaucoma, ed 5, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins.

Birdsall NJM, Brown DA, Buckley NJ, et al: Acetylcholine receptors (muscarinic). In *The IUPHAR receptor database online,* 2005, IUPHAR Media. Available at: http://www.iuphar-db.org/GPCR/ReceptorListForward. Accessed September 28, 2009.

Massoulie J: Molecular forms and anchoring of acetylcholinesterase. In Giacobini E, editor: *Cholinesterase and cholinesterase inhibitors*, London, 2000, Martin Dunitz.

Silman I: Cholinergic mechanisms: function and dysfunction, New York, 2004, Taylor & Francis.Foot note for box

CAPÍTULO 9

Fármacos Antimuscarínicos

FRANK J. DOWD

Vários fármacos podem interferir na transmissão de impulsos nervosos nas junções colinérgicas. Conforme mostrado na Tabela 5-2, alguns fármacos impedem a captação de colina pela terminação nervosa ou a liberação de acetilcolina (ACh) do terminal; outros fármacos exercem bloqueio nos gânglios ou ainda, por uma forma de bloqueio competitivo ou despolarizante, nas junções neuromusculares. Os fármacos apresentados neste capítulo bloqueiam as respostas nos receptores muscarínicos e, essencialmente, não exercem nenhuma ação sobre eles, exceto em doses excessivamente elevadas. Esses fármacos são conhecidos como *fármacos antimuscarínic*os ou *fármacos bloqueadores de receptores muscarínic*os; o termo *anticolinérgic*o, embora muito usado para essa classe de fármacos, é inadequado porque estes, em sua maioria, são seletivos para receptores muscarínicos, mas não para receptores nicotínicos. Eles são também conhecidos como *atropínic*os ("semelhantes à atropina"), por sua origem ou relação com o membro mais antigo e mais bem conhecido do grupo. Em função de os receptores muscarínicos periféricos serem os alvos primários da ACh liberada por neurônios pós-ganglionares colinérgicos, os efeitos exercidos pelos fármacos antimuscarínicos têm lugar principalmente no músculo liso, no músculo cardíaco e em glândulas que sejam inervadas por esses neurônios.

Os alcaloides naturais originam-se de várias plantas, incluindo a *Atropa belladon*na (beladona, erva-moura mortal); *Datura stramoniu*m, também conhecida como estramônio ou figueira-do-inferno, ou ainda maçã-do-diabo; *Hyoscyamus ni*ger (meimendro, meimendro-negro); e mandrágora, entre outras. O estramônio foi utilizado na Índia em tempos antigos – seu nome vem do sânscrito. Esses fármacos são mencionados no papiro de Ebers (ca. 1550 a.C.), no livro sobre ervas de Dioscórides e por Galeno. Na civilização ocidental, os fármacos eram usados por envenenadores profissionais na Idade Média para envenenamento lento, em função dos sintomas obscuros e do curso vagaroso da doença. O botânico sueco Lineu denominou o arbusto de *Atropa belladonna* em homenagem a Átropos, uma das três Moiras, que corta o fio da vida. O termo *belladonna* vem do italiano e significa "bela mulher"; este termo era usado porque se dizia que a instilação de um desses fármacos nos olhos tornava as mulheres mais atraentes. A atropina, a escopolamina e substâncias químicas naturais correlatas são também chamadas de *alcaloóides da belado*na.

QUÍMICA E CLASSIFICAÇÃO

Os fármacos antimuscarínicos enquadram-se em quatro categorias, como segue:

1. Alcaloides da beladona de ocorrência natural – atropina e escopolamina – que são ésteres orgânicos. A atropina e a escopolamina são compostas por um ácido aromático (ácido trópico) e uma base orgânica complexa (tropina ou escopina). A atropina é uma mistura racêmica de *d*-hiosciamina e *l*-hiosciamina; o isômero *l* é a forma ativa, sendo com frequência usado separadamente.
2. Derivados semissintéticos, como a homatropina, que é produzida combinando-se tropina com o ácido mandélico, e os derivados de amônio quaternário da atropina, da escopolamina e da homatropina (metilnitrato de atropina, brometo de metilescopolamina e metilbrometo de homatropina).
3. Compostos sintéticos de amônio quaternário, como a metantelina, a propantelina e o ipratrópio.
4. Fármacos antimuscarínicos sintéticos que não são compostos de amônio quaternário, como a benztropina, o triexifenidil e o ciclopentolato.

A Tabela 9-1 mostra a estrutura química de protótipos de cada uma dessas classes; ao final do capítulo apresenta-se uma lista mais extensa.

MECANISMO DE AÇÃO

Os fármacos antimuscarínicos – quer os alcaloides de ocorrência natural, quer os derivados semissintéticos ou sintéticos – são antagonistas competitivos da ACh nos receptores muscarínicos. (Rever a Fig. 5-1 para as principais localizações dos receptores muscarínicos.) Possuem afinidade pelos sítios receptores muscarínicos, mas carecem de atividade intrínseca.[1] Ocupam os sítios receptores e impedem o acesso da ACh, criando um bloqueio que geralmente é revertido pelo aumento da quantidade de ACh na área do receptor, como ocorre após a administração de um anticolinesterásico. Em função de a atropina poder antagonizar os efeitos muscarínicos dos anticolinesterásicos e vice-versa, cada fármaco pode ser usado como antídoto do outro, em caso de envenenamento. Os antimuscarínicos são capazes de bloquear as respostas à estimulação nervosa parassimpática, à estimulação nervosa simpática das glândulas sudoríparas termorreguladoras, à ACh protegida da hidrólise por anticolinesterásicos e a agentes muscarínicos de ação direta, embora sua capacidade de inibir os dois últimos seja maior que para os dois primeiros.

Várias explicações têm sido propostas para a razão de a atropina ser mais eficaz no bloqueio dos efeitos farmacológicos causados por agonistas de receptores muscarínicos que no bloqueio das respostas fisiológicas provocadas pela estimulação do sistema nervoso parassimpático. Uma possibilidade é que a ACh liberada nas restritas imediações de uma fenda sináptica pode superar o antagonista pelas elevadas concentrações alcançadas, ainda que temporariamente. Uma segunda possibilidade é que os fármacos antimuscarínicos facilitam a liberação de ACh dos neurônios colinérgicos pelo bloqueio que produzem dos receptores muscarínicos pré-sinápticos, que limitam a liberação evocada de ACh. Uma terceira explicação surge do fato de que as respostas fisiológicas à estimulação do sistema nervoso parassimpático são mediadas por vários neurotransmissores, além da própria ACh. A estimulação elétrica direta do sistema nervoso parassimpático causa liberação de ACh e de vários outros neurotransmissores da terminação nervosa pós-ganglionar.[7] A ACh e o trifosfato de adenosina (ATP) são liberados pelos neurônios parassimpáticos pós-ganglionares.

TABELA **9-1**

Estruturas Químicas de Representantes das Quatro Classes de Fármacos Antimuscarínicos

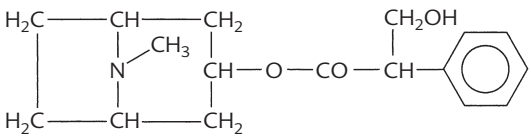
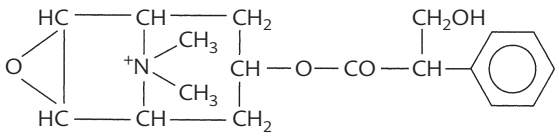
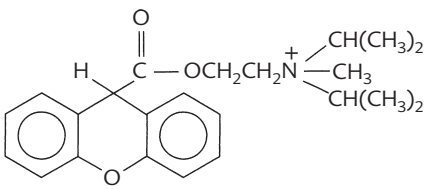
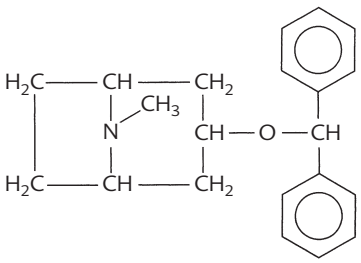
TIPO DE COMPOSTO	EXEMPLO	ESTRUTURA QUÍMICA
Alcaloide de ocorrência natural	Atropina	
Derivado semissintético de alcaloides	Metescopolamina	
Composto sintético de amônio quaternário	Propantelina	
Composto sintético, mas não de amônio quaternário	Benztropina	

TABELA **9-2**

Efeitos Relativos da Atropina e da Escopolamina em Vários Efetores

	ÍRIS	CORPO CILIAR	SECREÇÕES: SALIVA, SUOR, BRÔNQUICA	MUSCULATURA BRÔNQUICA	MUSCULATURA GASTRINTESTINAL	CORAÇÃO	SISTEMA NERVOSO CENTRAL
Atropina	+	+	+	++	++	++	+
Escopolamina	++	++	++	+	+	+	++

Nesse contexto, o ATP, atuando nos receptores de nucleotídeos, funciona como um cotransmissor com a ACh.[9]

Embora a atropina seja um antagonista altamente eficiente em todos os receptores muscarínicos, as evidências acumuladas mostram a existência de cinco subtipos muscarínicos, M_1 a M_5, cada qual com diferentes afinidades para determinados agonistas e antagonistas muscarínicos, diferentes distribuições anatômicas e diferentes mecanismos de sinalização de segundos mensageiros (Caps. 5 e 8). A afinidade relativamente seletiva do benzodiazepínico tricíclico pirenzepina para os receptores M_1 em detrimento dos receptores M_2 e M_3 confere-lhe propriedades antimuscarínicas mais potentes em certos sítios (p. ex., corpo estriado, córtex cerebral e células enterocromafins) em comparação com outros (p. ex., coração e íleo). A pirenzepina, que não se encontra disponível nos Estados Unidos ou no Brasil, foi o primeiro antagonista seletivo de receptores muscarínicos clinicamente útil. A darifenacina é um antagonista seletivo no receptor M_3 e está disponível para o tratamento de bexiga hiperativa.[14] A caracterização dos diferentes subtipos de receptores muscarínicos continua sendo um incentivo ao desenvolvimento de antagonistas seletivos.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Doses terapêuticas de fármacos antimuscarínicos causam efeitos que podem ser atribuídos ao bloqueio de receptores muscarínicos periféricos e receptores similares no sistema nervoso central (SNC), localizados no bulbo e em centros nervosos superiores. Na discussão a seguir, focalizaremos principalmente a atropina e a escopolamina, que têm sido sempre consideradas os protótipos para essa classe de fármacos, porém convém assinalar que (1) a atropina e a escopolamina diferem quanto à intensidade relativa de seus efeitos antimuscarínicos em órgãos específicos (Tabela 9-2); (2) há uma diferença na suscetibilidade de vários efetores a agentes antimuscarínicos em geral (Tabela 9-3); (3) por causa das diferenças na estrutura química, alguns fármacos antimuscarínicos passam facilmente para o SNC, enquanto outros não; (4) há algumas diferenças importantes entre os antimuscarínicos quanto ao início e à duração de seus efeitos (Tabela 9-4); e (5) os subtipos de receptores muscarínicos têm afinidades diferentes para fármacos antimuscarínicos específicos.

TABELA **9-3**

Ordem de Suscetibilidade dos Efetores a Doses Crescentes dos Agentes Antimuscarínicos

RESPOSTA	DOSE
Secreção (saliva, suor, brônquica)	Baixa
Midríase, cicloplegia, taquicardia	↓
Perda de controle parassimpático da bexiga urinária e da musculatura lisa gastrintestinal	↓
Inibição da secreção gástrica	Alta

TABELA **9-4**

Início e Duração da Cicloplegia Induzida por Alguns Fármacos Antimuscarínicos Tópicos

FÁRMACO	INÍCIO (min)	DURAÇÃO
Atropina	30-40	≥ 6 dias
Escopolamina	20-30	3-6 dias
Homatropina	40-60	1-3 dias
Ciclopentolato	25-75	6-24 h
Tropicamida	20-35	2-6 h

Efeitos no Sistema Nervoso Periférico

Os fármacos antimuscarínicos atuam no sistema nervoso periférico e no SNC, mas a natureza e a intensidade de seus efeitos variam com o fármaco em particular e a dose administrada. A maior parte dos efeitos sobre o sistema nervoso periférico é causada por interrupção dos impulsos parassimpáticos para um dado efetor. Essa interrupção faz com que o controle do tecido ou órgão passe a estar sob domínio do sistema nervoso simpático, que, em geral, exerce ações opostas às do parassimpático. Uma exceção relevante está na ação simpática que se faz presente por meio de receptores muscarínicos, mais notadamente em glândulas sudoríparas. O efeito simpático de sudorese é inibido pelos fármacos antimuscarínicos. Em grande parte, os efeitos farmacológicos observados dependem da atividade vigente dos neurônios colinérgicos pós-ganglionares. É mais provável observar inibição de sudorese e hipertermia em um dia quente, porém não se evidencia efeito algum sobre a termorregulação em um ambiente frio. Fármacos atropínicos geralmente bloqueiam as respostas de salivação, lacrimejamento, micção e defecação aos fármacos colinérgicos descritos no Capítulo 8 e os efeitos hipotensores e bradicardizantes decorrentes da estimulação de receptores muscarínicos. Os efeitos dos agentes antimuscarínicos sobre tecidos específicos são descritos a seguir.

O olho

Os fármacos atropínicos bloqueiam receptores muscarínicos no esfíncter da íris e no músculo ciliar, levando a dilatação da pupila (midríase) e paralisação da acomodação (cicloplegia), causando fotofobia e fixação da lente para a visão distante; a visão para objetos próximos fica embaçada. A pressão intraocular não é significativamente afetada, exceto no caso de glaucoma de ângulo estreito, razão pela qual a administração desses fármacos pode causar um aumento perigoso na pressão intraocular. O início e a duração dos efeitos midriático e cicloplégico diferem, conforme mostrado para a cicloplegia na Tabela 9-4, fazendo com que a escolha do agente para um procedimento oftalmológico seja até certo ponto influenciada por essas diferenças.

Trato respiratório

Após administração de fármacos antimuscarínicos, a musculatura lisa brônquica fica sob controle exclusivo do sistema nervoso simpático e relaxa-se; tal relaxamento diminui a resistência das vias aéreas. Por vezes ocorre elevação do volume-minuto respiratório em função do aumento do espaço morto fisiológico e da estimulação bulbar. A broncoconstrição causada por agonistas muscarínicos, pelo dióxido de enxofre e por certos outros espasmógenos brônquicos é facilmente revertida pela atropina, mas a broncoconstrição causada por histamina, 5-hidroxitriptamina e leucotrienos é resistente.

Ocorre inibição da secreção de todas as glândulas no nariz, na boca, na faringe e na árvore respiratória. Essa supressão da atividade secretória no trato respiratório é o fundamento da eficácia de fármacos antimuscarínicos na prevenção do laringospasmo durante a anestesia geral; esses agentes são incapazes de bloquear diretamente a contração da musculatura laríngea.

Glândulas salivares

A secreção salivar mediada pelo parassimpático é abolida de modo dose-dependente, ao passo que a vasodilatação nas glândulas salivares é muito menos afetada. A boca e a garganta tornam-se desagradavelmente secas, ao ponto de que a fala e a deglutição podem tornar-se difíceis. A boca seca ou xerostomia pode levar a numerosos efeitos adversos na cavidade oral (Cap. 8).

Trato gastrintestinal

Embora os fármacos antimuscarínicos sejam bastante eficazes na prevenção das respostas motoras e secretórias esperadas do trato gastrintestinal a fármacos colinérgicos administrados, seus efeitos na vigência de estimulação vagal são mais ambíguos. Esses fármacos exercem acentuado efeito inibitório sobre a motilidade ao longo do trato gastrintestinal. A interferência com os impulsos parassimpáticos normais para o trato gastrintestinal, como é de esperar para fármacos antimuscarínicos e agentes bloqueadores ganglionares, causa um profundo decréscimo no tônus da musculatura lisa gastrintestinal e na frequência e amplitude das contrações peristálticas. Com relação à secreção, a atividade secretória gástrica em seres humanos é inibida apenas em doses muito altas de alcaloides da beladona, condição em que essencialmente todas as outras funções parassimpáticas são bloqueadas e o paciente apresenta boca extremamente seca, visão embaçada, aumento da frequência cardíaca e acentuada inibição da motilidade gastrintestinal. Com essas altas doses, a atropina reduz a acidez gástrica, a secreção de pepsina e a secreção gástrica total.

O fato de que o trato gastrintestinal, particularmente sua parte secretória, é resistente aos alcaloides da beladona e que o uso terapêutico desses fármacos como agentes antiulcerosos e antiespasmódicos tem sido desapontador, reforçam o achado de que outros transmissores, além da ACh, estão envolvidos na regulação da secreção e da atividade motora no trato gastrintestinal (Cap. 33). Dois desses transmissores são o ATP e a histamina. Em doses altas, a atropina possui atividade anti-histamínica (H_1) e o anti-histamínico difenidramina apresenta acentuada atividade antimuscarínica, da qual uma manifestação é a xerostomia.

Sistema cardiovascular

Os efeitos dos fármacos antimuscarínicos diferem de acordo com a dose administrada e se o paciente está em posição ereta ou deitada. Com as doses orais usadas para reduzir a salivação (p. ex. 0,4 a 0,6 mg de atropina em adultos), frequentemente resulta em uma moderada bradicardia. Com essas baixas doses, o bloqueio seletivo dos receptores muscarínicos pré-sinápticos aumenta a liberação de ACh pelas fibras parassimpáticas pós-ganglionares que inervam o coração. Entretanto, doses superiores a 0,4 mg por via intravenosa ou 1 mg por via oral em seres humanos provocam aumento significativo da frequência cardíaca. No paciente em posição ereta há pouca ou nenhuma alteração do débito cardíaco. Conforme se observa na Tabela 9-2, as doses de escopolamina que causam midríase raramente induzem taquicardia, enquanto a atropina, administrada sistemicamente em doses suficientes para produzir efeitos oculares, inevitavelmente acelera a frequência cardíaca.

Trato geniturinário

Em razão do bloqueio de receptores muscarínicos, a atropina causa relaxamento dos ureteres e da bexiga urinária (músculo

detrusor),[3] e contração do esfíncter e dos músculos trígonos. Em conjunto, essas alterações na bexiga causam retenção urinária em seres humanos. Essa retenção é particularmente provável em presença de hipertrofia prostática.

Temperatura corporal
Os alcaloides da beladona suprimem a sudorese porque as glândulas sudoríparas (outras além das glândulas sudoríparas apócrinas, como as encontradas nas palmas das mãos) são inervadas por fibras colinérgicas do sistema nervoso simpático. Os receptores nos sítios neuroefetores nas glândulas sudoríparas são muscarínicos. O aumento na temperatura corpórea que pode advir da administração de grandes doses de atropina e de escopolamina pode ter um componente central, mas a causa principal é a inibição periférica da sudorese. É também o resultado mais grave e que leva a risco de morte em consequência de uma superdosagem com um desses fármacos.

Efeitos no Sistema Nervoso Central
Os efeitos sobre o SNC são causados apenas por fármacos antimuscarínicos que possam atravessar a barreira sangue-cérebro. As aminas quaternárias, como a metescopolamina e a propantelina, possuem pouco ou nenhum efeito sobre o SNC.

Bulbo e centros cerebrais superiores
A escopolamina e a atropina causam efeitos complexos sobre o SNC. Com doses terapêuticas convencionais de atropina, há estimulação direta do SNC, que geralmente se manifesta apenas como uma leve estimulação dos centros respiratórios localizados nos núcleos vagais do bulbo. Com doses terapêuticas, a escopolamina usualmente causa efeitos que variam desde eficiência psicológica diminuída até sonolência, sedação, euforia e amnésia, mas também pode causar excitação, agitação, alucinações e delírio. A atropina é muito menos ativa nesse aspecto que a escopolamina.

Atividade antitremor
Os alcaloides da beladona foram primeiramente usados no tratamento da doença de Parkinson em meados dos anos 1800, bem antes que seu mecanismo de ação fosse compreendido e antes que a natureza bioquímica do defeito do parkinsonismo tivesse sido elucidada. Sugeriu-se mais tarde que sua eficácia na supressão do tremor resultasse de um "antagonismo central atropina-ACh" e, mais recentemente, tornou-se claro que o estriado é o sítio dos sistemas colinérgicos que, no parkinsonismo, são liberados do equilíbrio inibitório mediado pela dopamina (Cap. 15).

Função vestibular
Desde tempos antigos, os alcaloides da beladona têm sido a base de vários medicamentos para o tratamento da cinetose.[11] Atuando em várias áreas do cérebro, incluindo o aparelho vestibular e o córtex, a escopolamina é mais eficiente que a atropina.

ABSORÇÃO, DESTINO E ELIMINAÇÃO

Os alcaloides da beladona e seus derivados terciários e análogos são rapidamente absorvidos em todas as porções do trato gastrintestinal, exceto no estômago, como é de prever-se para alcaloides que formam sais ácidos. A absorção é mais rápida no tecido subcutâneo ou no músculo do que no trato gastrintestinal. Os fármacos são distribuídos por todo o organismo, inclusive o SNC. O destino da maior parte desses fármacos em seres humanos não está bem estudado, mas os rins são a via principal de eliminação da atropina, tanto nativa como em forma alterada. Em 24 horas, de 27% a 94% de uma dose de atropina marcada são eliminados, e muito pouco é eliminado após 24 horas. Um terço da atropina aparece na forma inalterada, e o restante apresenta-se como um metabólito de identidade incerta.[8] O coelho possui uma enzima geneticamente determinada, a atropinesterase (atropinase), que explica sua singular capacidade de tolerar grandes doses de atropina. Variadas respostas idiossincráticas ou variações na sensibilidade a uma ou outra das ações desses fármacos não são incomuns. Indivíduos jovens mostram alta incidência de respostas idiossincráticas; os portadores de síndrome de Down são mais sensíveis aos efeitos midriáticos; indivíduos afro-americanos desenvolvem uma taquicardia mais exagerada.

Fármacos antimuscarínicos com uma estrutura de amônio quaternário são incompletamente absorvidos após ingestão oral e são administrados, com frequência, por vias não enterais; em grande medida, tais fármacos não têm acesso ao SNC.

USOS TERAPÊUTICOS GERAIS

Todos os usos terapêuticos dos fármacos antimuscarínicos baseiam-se nos efeitos farmacológicos periféricos e centrais já discutidos. É difícil, contudo, obter um alto grau de seletividade no órgão ou nos órgãos a serem afetados, pois esses agentes tendem a afetar muitos sítios muscarínicos. Não obstante, certos fármacos são mais eficazes e potencialmente mais úteis em determinadas necessidades terapêuticas que em outras. Os compostos de amônio quaternário, dois dos quais são mostrados na Tabela 9-1, diferem da atropina e da escopolamina em muitos aspectos importantes. Duas diferenças consideráveis são (1) eles não passam facilmente pela barreira hematencefálica porque ficam ionizados no pH fisiológico e exercem pouco ou nenhum efeito sobre o SNC; (2) possuem propriedades bloqueadoras ganglionares mais potentes que os compostos não quaternários. Essa diferença pode explicar a hipotensão ortostática e a impotência que eventualmente são encontradas em pacientes sob tratamento com esses fármacos.

Oftalmologia
Pela administração local de fármacos antimuscarínicos, é possível a produção de midríase e de cicloplegia muito prolongada (atropina), ou de média duração (escopolamina), ou muito breve (tropicamida). A midríase é necessária para um exame completo da retina e do disco óptico; a cicloplegia é necessária para a medição do poder refrativo da lente. A midríase pode ser provocada alternadamente com miose com a finalidade de romper adesões que possam ter-se desenvolvido entre a lente e a íris. O uso tópico desses fármacos está amplamente contraindicado em pacientes com predisposição a glaucoma de ângulo estreito e, embora os fármacos anticolinérgicos sistêmicos sejam usualmente seguros para pacientes com glaucoma de ângulo aberto, podem precipitar uma primeira crise de glaucoma agudo de ângulo fechado. A homatropina, o ciclopentolato e a tropicamida são os principais midriáticos usados. A duração dos efeitos varia de 1 a 3 dias para a homatropina até 6 horas ou menos para a tropicamida.

Trato Respiratório
Os alcaloides da beladona foram usualmente empregados no passado para o tratamento da asma brônquica, mas suas desvantagens, incluindo a limitada eficácia e a tendência a inibir secreções (que frequentemente levava à retenção de um resíduo viscoso que mais tarde obstruía o fluxo de ar), resultaram em seu abandono tão logo terapias substitutivas tornaram-se disponíveis. Subsequentemente, o composto de amônio quaternário ipratrópio foi comercializado na forma de aerossol para o tratamento de doença pulmonar obstrutiva crônica. Trata-se de um agente extremamente eficaz em pacientes com bronquite crônica e tem sido usado na asma aguda e no estado asmático em pacientes que não respondem a agonistas de receptores β_2-adrenérgicos, embora seja considerado um fármaco secundário no tratamento da asma aguda.[5] A via inalatória limita os efeitos colaterais sistêmicos e reduz o risco de inibição da secreção brônquica.

Como fármacos antimuscarínicos, o ipratrópio e fármacos similares são peculiares em sua preservação da motilidade ciliar na mucosa brônquica, um importante benefício na prevenção da formação de rolhas mucosas.[2,17] O tiotrópio tem ação similar à do ipratrópio. Também é administrado por inalação, mas possui uma duração de ação mais longa que o ipratrópio e pode ser administrado uma vez ao dia.[12,15] A capacidade de fármacos atropínicos suprimirem a secreção ao longo do trato respiratório é vantajosa

durante a administração da anestesia geral, pois esses agentes produzem um campo seco, diminuem o perigo de aspiração pulmonar e colaboram na prevenção do laringospasmo.

Secreção Salivar

Os antimuscarínicos são amplamente usados para diminuir a secreção salivar antes de procedimentos orais e antes de cirurgias, particularmente procedimentos cirúrgicos orais. O uso de tais fármacos com essa finalidade conduz a uma cavidade oral seca e diminui a resposta salivatória durante a cirurgia. A atropina é ocasionalmente usada para reduzir a secreção salivar excessiva no envenenamento com metais pesados e no parkinsonismo.

Trato Gastrintestinal

Os fármacos antimuscarínicos têm sido extensivamente utilizados como antiespasmódicos, como agentes antiulcerosos e para vários distúrbios caracterizados pelo termo *espasticidad*e. Embora seu uso, em geral, seja decorrente do alívio sintomático que provocam, tais fármacos são de benefício questionável no tratamento da úlcera péptica, de doenças disentéricas graves e das assim chamadas síndromes de espasticidade. Para esses distúrbios popularizou-se a prática de substituir os alcaloides naturais por compostos sintéticos de amônio quaternário, sob o questionável fundamento de que os efeitos colaterais seriam menos graves com os compostos sintéticos. Conforme mostrado na Tabela 9-3, se a redução no peristaltismo intestinal for uma meta terapêutica com esse tipo de fármaco, a taquicardia, o embaçamento da visão e a secura de boca devem ser aceitos como efeitos colaterais inevitáveis. Verificou-se que a pirenzepina, um antagonista muscarínico seletivo para M_1, suprime a secreção de ácido e de pepsina tanto de repouso como estimulada, sem causar tantos efeitos sobre o coração, a bexiga ou as estruturas oculares – locais nos quais predominam outros receptores, e não os receptores muscarínicos M_1.

Sistema Cardiovascular

O emprego de fármacos antimuscarínicos para tratamento de distúrbios cardiovasculares é limitado. Eles podem ser usados durante a anestesia e a cirurgia para prevenir reflexos vagais em casos de infarto do miocárdio, em que há um tônus vagal excessivo causando bradicardia sinusal ou nodal, em casos de reflexo hiperativo de seio carotídeo, causando bradicardia e síncope, e em certos casos de bloqueio cardíaco induzido por digitálicos. Algumas outras formas de bloqueio cardíaco são também sensíveis à terapia com atropina.

Trato Geniturinário

Os alcaloides da beladona têm sido usados para tratar vários transtornos urológicos, incluindo cólica renal (usualmente em associação com opiodes), enurese noturna e bexiga hiperativa associada a incontinência e urgência urinárias. Em função de a bexiga ser menos suscetível que alguns outros tecidos à ação de fármacos muscarínicos (Tabela 9-3), os agentes antimuscarínicos não seletivos não se mostraram muito úteis no tratamento desses distúrbios. Fármacos que possuem efeitos relaxantes diretos adicionais sobre a musculatura lisa, como o flavoxato e a oxibutinina, são mais úteis para o alívio sintomático da disúria, da urgência e da incontinência associadas a condições inflamatórias ou neurogênicas. A tolterodina, o tróspio, a darifenacina e a solifenacina são outros fármacos antimuscarínicos usados para o tratamento dessas condições.[14,16,18] Essas substâncias aparentemente possuem alguma seletividade para a bexiga urinária.[3] Para o tratamento da enurese noturna em crianças, o uso de antidepressivos tricíclicos (Cap. 12) e do análogo do hormônio antidiurético, desmopressina (Cap. 34) é mais comum que os fármacos antimuscarínicos.

Medicação Pré-anestésica

Os alcaloides da beladona também são usados em medicação pré-anestésica. A escopolamina em particular proporciona efeitos centrais de euforia, amnésia e sedação, além da inibição da salivação e outras secreções, e da proteção que essa inibição implica contra o laringospasmo.

Sistema Nervoso Central

Outros usos para os efeitos centrais dos fármacos antimuscarínicos são a prevenção da cinetose e o tratamento da doença de Ménière. Quando administrada profilaticamente, a escopolamina mostra-se eficaz para a cinetose aguda grave, não sendo tão eficiente na prevenção de náuseas e vômitos da maioria de outras causas, como a radioterapia. A escopolamina tem apresentação em um sistema transdérmico para a prevenção da cinetose. O adesivo (*patch*) possui uma superfície colante que, posicionada na pele atrás da orelha, libera 1,5 mg de escopolamina ao longo de 3 dias. Dentro de 4 horas a concentração do fármaco no sangue atinge nível terapêutico. Tal liberação transdérmica minimiza os efeitos usuais do bloqueio colinérgico, embora ocasionalmente haja secura de boca e sonolência.[13]

Na doença de Parkinson (Cap. 15), os anticolinérgicos são os fármacos mais antigos usados para essa condição e ainda são considerados úteis nos estágios iniciais da doença e em terapia combinada com levodopa e outros fármacos antiparkinsonianos. Os antimuscarínicos são também usados no controle dos efeitos adversos Parkinson-símiles de fármacos psicóticos. Os agentes preferidos para o tratamento da doença de Parkinson ou dos sintomas Parkinson-símiles são os compostos sintéticos não quaternários que conseguem rápido acesso ao cérebro e possuem efeitos sobre o SNC maiores do que sobre o sistema nervoso periférico. Esses fármacos incluem a benztropina, o biperideno, o triexifenidil e anti-histamínicos como a difenidramina, que também possuem propriedades antimuscarínicas (Cap. 15).

Antídoto de Anticolinesterásicos

A toxicidade dos anticolinesterásicos pode resultar de seu uso no tratamento da miastenia grave (particularmente na fase inicial da terapia, quando o paciente não é tão tolerante aos efeitos muscarínicos desses fármacos) ou da exposição a um inseticida organofosforado ou a um gás anticolinesterásico neurotóxico. Esses anticolinesterásicos causam tipicamente um espectro de efeitos muscarínicos e nicotínicos periféricos e efeitos sobre o SNC. A atropina antagoniza os efeitos nos sítios muscarínicos e alivia a hipersecreção de glândulas salivares, lacrimais e respiratórias; a broncoconstrição; os sintomas gastrintestinais; a sudorese; várias outras manifestações da estimulação muscarínica; e algumas ações centrais. Não interfere com os efeitos desejados dos anticolinesterásicos nas junções neuromusculares quando esses fármacos estão sendo usados para a miastenia grave ou para reverter o bloqueio neuromuscular induzido por curares (Cap. 10); a atropina também não previne a estimulação neuromuscular, seguida por insuficiência respiratória, característica da estimulação nicotínica excessiva. Para o tratamento da toxicidade aguda com anticolinesterásicos, são usadas doses heroicas de atropina; para o tratamento de sintomas mais brandos da estimulação muscarínica, como no tratamento da miastenia grave, doses muito inferiores já são suficientes.[6]

Antídoto de Envenenamentos por Cogumelos Contendo Muscarina

Como se mencionou no Capítulo 8, o cogumelo *Inocybe lateraria* é venenoso por causa de seu alto teor do alcaloide muscarina. A atropina é um antagonista específico de substâncias antimuscarínicas encontradas nessa e em outras fontes vegetais.

EFEITOS ADVERSOS

A atropina e fármacos relacionados, apesar da ampla disponibilidade e da toxicidade definida, têm causado poucos casos fatais de envenenamento em adultos. As crianças são mais sensíveis à atropina e a maior parte das fatalidades relatadas envolveram crianças que haviam acidentalmente ingerido colírios ou outros medicamentos contendo atropina ou escopolamina. As crianças são mais suscetíveis à hipertermia e a outros efeitos tóxicos da atropina; as dosagens precisam ser criteriosamente controladas. A expressão coloquial americana "quente como um coelho, vermelho como uma beterraba, seco como um osso, cego como um morcego e

doido como um chapeleiro" traduz claramente os sintomas da intoxicação pela atropina, que são extensões previsíveis dos efeitos farmacológicos desse grupo de fármacos. Manifestam-se secura de boca, sede extrema, sensação de queimação na garganta e dificuldade de deglutição; dilatação pupilar e cicloplegia, com significativo prejuízo da visão e fotofobia; rubor da pele, vasodilatação dos vasos da pele, ausência de sudorese e um aumento na temperatura corpórea que, em ambientes quentes, pode chegar a 40,5°C ou até mais; retenção urinária; e distúrbios centrais. Os efeitos tóxicos da atropina e da homatropina sobre o SNC em crianças incluem ataxia, que chega a ser tão grave que os pacientes tornam-se incapazes de sentar-se ou permanecer em pé sem auxílio; disartria; inquietação com murmúrios, gritos ou canto constantes; expressiva confusão mental; alucinações visuais; e comportamento violento, agressivo e maníaco.

Quando moderadas, as reações tóxicas podem cessar em poucas horas, ao passo que a maior parte dos pacientes requer um dia ou mais para uma recuperação completa. A terapia do envenenamento pela atropina inclui a fisostigmina, que atua aumentando a quantidade de ACh nas imediações dos receptores e rapidamente termina o bloqueio atropínico. A estimulação central pode ser controlada com fármacos ansiolíticos como o diazepam. Medidas de suporte também fazem parte do tratamento.

Uma prática mais recente de abuso de drogas em adultos jovens em certas localidades dos Estados Unidos é mascar sementes de erva-do-diabo (*Datura inox*ia). Os pacientes apresentam-se com os sinais típicos de envenenamento por fármacos antimuscarínicos em função do alto nível de escopolamina na planta. Esses sinais incluem alucinações; pele seca, quente e ruborizada; boca seca; e taquicardia.[4]

O uso tópico (conjuntival) de fármacos antimuscarínicos está absolutamente contraindicado em casos suspeitos ou diagnosticados de glaucoma de ângulo estreito. Esses fármacos podem ser usados sistemicamente em pacientes com glaucoma de ângulo aberto, mas não de ângulo estreito. Como já mencionado, o uso desses fármacos pode precipitar uma primeira crise de hipertensão intraocular aguda. Os anticolinérgicos podem causar retenção urinária em pacientes com hipertrofia prostática.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O efeito anticolinérgico de fármacos atropínicos é potencializado por anti-histamínicos (que acentuam particularmente a xerostomia), pelo tuberculostático isoniazida, por inibidores da monoamino-oxidase, por antidepressivos tricíclicos e por vários outros fármacos. Os fenotiazínicos tendem a potencializar os efeitos centrais dos antimuscarínicos. Quando a atropina é administrada em presença do propranolol, é provável ocorrer antagonismo da diminuição da frequência cardíaca e do aumento do período refratário do nó atrioventricular para cujos propósitos o propranolol tenha sido prescrito. A atropina também pode bloquear as ações vagais dos glicosídeos digitálicos.

TOXINA BOTULÍNICA

A toxina botulínica impede a liberação da ACh das terminações nervosas, sendo ocasionalmente usada para evitar a salivação que escapa da boca em certos estados patológicos.[10] Também é usada para aliviar espasmos musculares e cosmeticamente para disfarçar pequenas pregas faciais e linhas de expressão. A toxina botulínica é estudada no Capítulo 10.

USOS TERAPÊUTICOS EM ODONTOLOGIA

O principal uso de fármacos anticolinérgicos na Odontologia é a diminuição do fluxo salivar durante procedimentos odontológicos.

TABELA **9-5**

Preparações e Dosagens Orais Usadas em Odontologia

FÁRMACO	DOSE	MOMENTO DA ADMINISTRAÇÃO*
Sulfato de atropina	0,4-1,2 mg	30-60 min
Glicopirrolato	1-2 mg	30-45 min
Sulfato de hiosciamina	0,125-0,5 mg	30-60 min
Brometo de propantelina	15-30 mg	30-45 min

*Tempo antes do procedimento em que a droga deve ser administrada.

Pequenas doses administradas por via oral ou parenteral aproximadamente 30 minutos a 2 horas antes do procedimento são eficazes, mas esses fármacos também podem causar efeitos adversos que podem ser objeto de recusa para alguns pacientes. As mesmas doses podem, ainda, ser usadas para diminuir o fluxo salivar no envenenamento por metais pesados. A Tabela 9-5 lista quatro preparações e dosagens orais usadas em Odontologia. A atropina é frequentemente selecionada em função de sua boa absorção no trato gastrintestinal.

A atropina e o glicopirrolato são usados em cirurgia oral como antissialagogos intraoperatórios. São administrados por via intravenosa em doses de 0,4 a 0,6 mg e de 0,1 a 0,2 mg, respectivamente. Por ser uma amina quaternária, o glicopirrolato exerce menos efeitos centrais que os alcaloides da beladona. Em comparação com a atropina, o glicopirrolato em doses convencionais mostra-se um antissialagogo mais seletivo e menos propenso a causar taquicardia. Durante a anestesia geral, os anticolinérgicos também diminuem as secreções do trato respiratório, reduzindo a probabilidade de laringospasmo, e auxiliam a evitar a bradicardia vagal reflexa.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Não apenas os dentistas têm motivo para ocasionalmente usar fármacos antimuscarínicos, como também não é incomum encontrarem pacientes que fazem uso desses agentes por qualquer das razões comentadas anteriormente. Fármacos de várias classes farmacológicas distintas apresentam efeitos antimuscarínicos substanciais. Os efeitos mais característicos de interesse odontológico são a xerostomia e o desconforto que isso traz ao paciente, além da deterioração da saúde oral. Pequenas doses de pilocarpina efetivamente estimulam o fluxo salivar; todavia, essa estratégia é complicada pelo fato de a pilocarpina também poder contrapor-se ao benefício terapêutico proporcionado pelo fármaco antimuscarínico. Nos casos em que o uso de um agonista muscarínico possa ter seu efeito antagonizado pela administração de um anticolinérgico, os pacientes podem ser alertados a beber água, chupar pastilhas de limão não cariogênicas e irrigar a boca com substitutos da saliva para aliviar a xerostomia. Conforme discutido no Capítulo 8, na ocorrência de redução do fluxo salivar os pacientes precisam prestar atenção meticulosa à higiene oral e o controle de cárie precisa ser mais agressivo. Se houver uma deterioração progressiva na saúde oral, uma consulta ao médico do paciente pode ser útil na identificação de alternativas terapêuticas apropriadas com menos xerostomia. O uso de fármacos antimuscarínicos deve ser evitado em pacientes com hipertrofia prostática e em pacientes com atonia do trato urinário ou gastrintestinal.

FÁRMACOS ANTIMUSCARÍNICOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Alcaloides de ocorrência natural	
Atropina	Atropion, Istartrop, Novaton
Beladona (extrato)	Atroveran (assoc.)
Escopolamina (Hioscina), butilbrometo	Buscopan, FURP-Hioscina, Uni Hioscin
Escopolamina (sistema terapêutico transdérmico)[i]	
Derivados semissintéticos	
Atropina, metilnitrato[i]	
Homatropina, metilbrometo	Novatropina
Metescopolamina[i]	
Compostos sintéticos de amônio quaternário	
Octatropina (anisotropina)[i]	
Clidínio[i]	
Glicopirrolato[i]	
Hexocíclio[i]	
Ipratrópio, brometo	Ares, Atrovent, Bromovent
Isopropamida[i]	
Mepenzolato[i]	
Metantelina[i]	
Propantelina[i]	
Tiotrópio, brometo	Spiriva
Tridiexetila[i]	
Compostos sintéticos de amônio quaternário	
Benztropina[i]	
Biperideno	Akineton, Cinetol
Ciclopentolato	Ciclolato, Ciclopégico
Dicicloverina (Diciclomina)	Bentyl
Flavoxato[i]	
Oxibutinina	Frenurin, Incontinol, Retemic, Reuquinol
Prociclidina[i]	
Propiverina[i]	
Tolterodina	Detrusitol
Triexifenidil[i]	
Tropicamida	Cyclomidrin, Mydriacyl, Tropinom
Benzodiazepínico tricíclico	
Pirenzepina[i]	

[i]Nota da Revisão Científica: Não disponível atualmente no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ariëns EJ: Affinity and intrinsic activity in the theory of competitive inhibition. Part 1. Problems and theory. *Arch Int Pharmacodyn Ther* 99:32-49, 1954.
2. Belmonte KE: Cholinergic pathways in the lungs and anticholinergic therapy for chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2:297-304, 2005.
3. Chancellor MB, Anderson RU, Boone TB: Pharmacotherapy for neurogenic detrusor overactivity. *Am J Phys Med Rehabil* 85:536-545, 2006.
4. DeFrates LJ, Hoehns JD, Sakornbut EL, et al: Antimuscarinic intoxication resulting from the ingestion of moonflower seeds. *Ann Pharmacother* 39:173-176, 2005.
5. Easton PA, Jadue C, Dhingra S, et al: A comparison of the bronchodilating effects of a beta-2 adrenergic agent (albuterol) and an anticholinergic agent (ipratropium bromide), given by aerosol alone or in sequence. *N Engl J Med* 315:735-739, 1986.
6. Grob D: Anticholinesterase intoxication in man and its treatment. In Koelle GB, editor: *Cholinesterases and anticholinesterase agents. Handbuch der Experimentellen Pharmakologie*. Ergänzungswerk, Bd 15, Berlin, 1963, Springer-Verlag.
7. Hökfelt T, Bean A, Ceccatelli S, et al: Neuropeptides and classical transmitters: localization and interaction. *Arzneimittelforschung* 42:196-201, 1992.
8. Kalser SC: The fate of atropine in man. *Ann N Y Acad Sci* 179:667-683, 1971.
9. Kennedy C, Tasker PN, Gallacher G, et al: Identification of atropine- and P2X1 receptor antagonist-resistant neurogenic contractions of the urinary bladder. *Neuroscience* 27:845-851, 2007.
10. Meningaud JP, Pitak-Arnnop P, Chikhani L, et al: Drooling of saliva: a review of the etiology and management options. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 101:48-57, 2006.
11. Nishiike S, Takeda N, Uno A, et al: Cholinergic influence on vestibular stimulation-induced locus coeruleus inhibition in rats. *Acta Otolaryngol* 120:404-409, 2000.
12. Panning CA, DeBisschop M: Tiotropium: an inhaled, long-acting anticholinergic drug for chronic obstructive pulmonary disease. *Pharmacotherapy* 23:183-189, 2003.
13. Price NM, Schmitt LG, McGuire J, et al: Transdermal scopolamine in the prevention of motion sickness at sea. *Clin Pharmacol Ther* 29:414-419, 1981.
14. Solifenacin and darifenacin for overactive bladder. *Med Lett Drugs Ther* 47:23-24, 2005.
15. Tiotropium (Spiriva) for COPD. *Med Lett Drugs Ther* 46:41-42, 2004.
16. Trospium chloride (Sanctura): another anticholinergic for overactive bladder. *Med Lett Drugs Ther* 46:63-64, 2004.
17. van Noord JA, Bantje TA, Eland ME, et al: A randomized controlled comparison of tiotropium and ipratropium in the treatment of chronic obstructive pulmonary disease. The Dutch Tiotropium Study Group. *Thorax* 55:289-294, 2000.
18. Wein AJ, Rackley RR: Overactive bladder: a better understanding of pathophysiology, diagnosis and management. *J Urol* 175(3 Pt 2):S5-S10, 2006.

BIBLIOGRAFIA

Gross NJ: Anticholinergic agents in asthma and COPD, *Eur J Pharmacol* 533:36-39, 2006.

Linden CH, Rippe JM, Irwin RS: Manual of overdoses and poisonings, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.

Lucas-Meunier E, Fossier P, Baux G, et al: Cholinergic modulation of the cortical neuronal network, *Pflugers Arch* 446:17-29, 2003.

Renner UD, Oertel R, Kirch W: Pharmacokinetics and pharmacodynamics in clinical use of scopolamine, *Ther Drug Monit* 27:655-665, 2005.

CAPÍTULO 10

*Fármacos que Afetam os Receptores Nicotínicos**

XI-QIN DING

No início do século XVI, exploradores espanhóis do Novo Mundo encontraram um extrato de planta usado por nativos sul-americanos para envenenar a ponta de suas flechas de caça. Esse extrato, conhecido como *cur*are, foi levado de volta à Europa e se descobriu rapidamente que sua ação letal dependia da paralisia muscular. Muitos anos transcorreram até que se compreendessem mais profundamente as ações do curare.

Em 1856, Claude Bernard relatou que o sítio de ação do curare situava-se na junção entre o nervo e o músculo. Ele descobriu que apesar de o curare bloquear a transmissão neuromuscular, não impedia a condução de impulsos pelo nervo motor ou a contração de um músculo estimulado diretamente. O princípio ativo usado por Bernard em seus estudos, a *d*-tubocurarina, foi subsequentemente purificado e, em 1942, foi administrado pela primeira vez a um paciente submetido a uma cirurgia de apendicite, para relaxar a musculatura abdominal. Fármacos que bloqueiam a transmissão neuromuscular encontraram, desde então, vasta aceitação por sua capacidade de produzir flacidez muscular, sendo frequentemente administrados como coadjuvantes da anestesia geral em cirurgias.

Langley em 1889 mostrou que a nicotina era capaz de "paralisar" a transmissão em gânglios autônomos e, em 1905, demonstrou que a nicotina era capaz de estimular o músculo quando aplicada à placa motora e que o curare era capaz de bloquear esse efeito. Esses achados levaram à adoção do termo *nicotín*ico para referir-se aos receptores presentes nos gânglios autônomos e na junção neuromuscular.

A descoberta do curare[4] levou a desenvolvimentos em duas direções diferentes: fármacos que afetam a transmissão em receptores colinérgicos nicotínicos e fármacos que interferem com os mecanismos da contração da musculatura esquelética. Esses dois tópicos são o foco deste capítulo.

FÁRMACOS QUE AFETAM A TRANSMISSÃO GANGLIONAR

Transmissão Ganglionar

Os receptores nicotínicos (Cap. 1) desempenham papel crucial na transmissão dos impulsos autônomos pela sinapse ganglionar. Como descrito no Capítulo 5, a acetilcolina (ACh) é o neurotransmissor principal nos gânglios simpáticos e parassimpáticos, onde é liberada pelos neurônios pré-ganglionares e estimula os neurônios pós-ganglionares por ativação de receptores nicotínicos N_N. Apesar de, em geral, ser conveniente pensar nos gânglios autônomos como simples estações de retransmissão entre o sistema nervoso central (SNC) e os tecidos efetores, a existência de outros receptores e neurotransmissores nos gânglios aponta para a possibilidade da ocorrência de certa modulação do estímulo nervoso primário. Também é evidente que a transmissão em gânglios simpáticos e parassimpáticos não é igual, apesar de os receptores N_N serem os principais receptores em ambos os casos.

Muitos estudos farmacológicos e eletrofisiológicos acerca dos gânglios simpáticos levaram a modelos de transmissão ganglionar que envolvem pelo menos quatro classes de receptores: colinérgicos nicotínicos, colinérgicos muscarínicos, α-adrenérgicos e peptidérgicos.[8] Os receptores muscarínicos e peptidérgicos medeiam potenciais pós-sinápticos excitatórios lentos e lentos tardios, que parecem facilitar a transmissão de impulsos de alta frequência pela via primária de receptores nicotínicos. Aventou-se a presença de interneurônios contendo catecolaminas (dopamina e norepinefrina) em gânglios simpáticos,[12] porém em gânglios parassimpáticos não se encontram tais células.[21] Como mostrado na Figura 10-1, esses interneurônios podem ser estimulados pela atividade muscarínica pré-ganglionar a liberar catecolaminas, que hiperpolarizam o neurônio pós-ganglionar, produzindo um potencial pós-sináptico inibitório. Esses efeitos secundários da transmissão ganglionar apenas modulam a despolarização primária, fazendo com que se torne mais ou menos propensa a acontecer. Os antagonistas convencionais do receptor N_N podem inibir totalmente a transmissão ganglionar, mas antagonistas muscarínicos, antagonistas α-adrenérgicos e antagonistas peptidérgicos não são capazes de fazê-lo.

Existem dois fatos importantes no que tange à transmissão ganglionar. Primeiro, os gânglios autônomos contêm componentes neuronais que não estão protegidos por uma estrutura similar à barreira hematencefálica, o que significa que eles são afetados por muitos fármacos e substâncias químicas que não têm acesso às sinapses centrais. Segundo, a ACh é o principal transmissor da sinapse ganglionar e qualquer fármaco que interfira com a síntese, liberação ou inativação da ACh, ou com sua interação com o receptor N_N, tem a capacidade de interferir na transmissão ganglionar.

Fármacos Estimulantes Ganglionares

Nicotina

A nicotina, como indicado no Capítulo 8, é o principal componente psicoativo em produtos derivados do tabaco. Sendo um fármaco despolarizante seletivo em receptores nicotínicos, esse alcaloide estimula a transmissão em gânglios autônomos e em sinapses nicotínicas no SNC. Ativa também diversas fibras sensoriais portadoras de receptores nicotínicos, incluindo mecanorreceptores no pulmão, na pele, no mesentério e na língua; terminais nervosos nociceptivos; e quimiorreceptores no corpo carotídeo e no arco aórtico. Demonstra-se facilmente em laboratório a estimulação de receptores nicotínicos no músculo esquelético, mas o

*O autor agradece a contribuição do Dr. Joel D. Schiff em edições prévias deste capítulo.

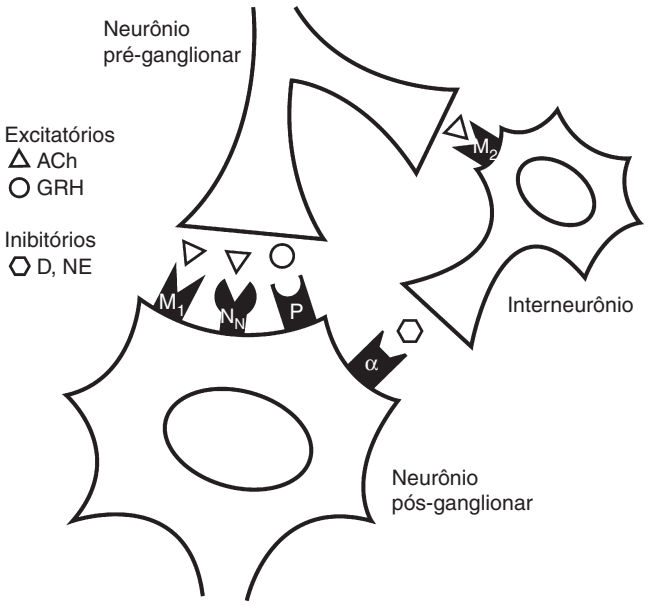


FIGURA **10-1** Conexões sinápticas no gânglio cervical superior de mamíferos. A via principal possui transmissão via receptor nicotínico (N_N) sensível aos bloqueadores ganglionares convencionais. Os receptores muscarínicos (M_1 e M_2), sensíveis ao bloqueio pela atropina, medeiam (M_1) e inibem (M_2) a despolarização do neurônio pós-ganglionar. Observa-se na figura que um interneurônio catecolaminérgico pode participar do circuito, causando inibição. A coliberação de peptídeos como hormônio liberador de gonadotropina (*GRH*) produz uma facilitação da transmissão de longa duração. α, receptor α-adrenérgico; *ACh*, acetilcolina; *D*, dopamina, *NE*, norepinefrina; *P*, receptor peptidérgico.

fenômeno normalmente não é tão evidente em seres humanos, nos quais após a estimulação inicial ocorre inibição desses sítios. A nicotina possui um efeito dual na transmissão ganglionar – estimulação inicial e subsequente depressão (ver adiante).

Uma propriedade importante dos receptores nicotínicos é sua tendência a se dessensibilizarem (ou seja, incapazes de responder) sob exposição contínua a agentes agonistas ou despolarizantes (p. ex., suxametônio, como se descreve posteriormente). Essas ações da nicotina são altamente dependentes de tempo e concentração, observando-se padrões complexos de estimulação e depressão. A frequência cardíaca pode elevar-se por estimulação dos gânglios simpáticos e da medula suprarrenal, ou pela inibição da transmissão vagal, ou ambas as causas. Por outro lado, o bloqueio da transmissão simpática para o coração e a estimulação da transmissão parassimpática podem causar bradicardia. A frequência cardíaca também pode ser afetada por influências centrais e por ações em sítios sensoriais periféricos.

Geralmente, as quantidades normais de nicotina absorvidas durante o fumo causam estimulação cardiovascular moderada, aumento da atividade gastrintestinal e, em fumantes regulares, estimulação do SNC acompanhada por uma sensação de bem-estar e menor irritabilidade. Com o uso a longo prazo, ocorrem tolerância e dependência física. A capacidade viciante da nicotina parece vir de suas ações no sistema de recompensa – os circuitos cerebrais que regulam os sentimentos de prazer e euforia.

A superdosagem aguda de nicotina causa náuseas e vômitos, dores abdominais, tontura e confusão, e fraqueza muscular. Se não for tratada, pode culminar em morte por colapso cardiopulmonar. Não obstante, as principais questões de saúde relacionadas com a nicotina surgem do uso crônico de produtos derivados do tabaco. A incidência aumentada de câncer e doenças cardiovasculares e pulmonares nesses usuários está bem documentada.[20] Em Odontologia, o tabaco está ligado a carcinoma orofaríngeo, leucoplasia, doença periodontal aguda e crônica, retardo na cicatrização de lesões, halitose e manchas dentais.[5]

O único uso terapêutico da nicotina é como adjuvante em programas de cessação do tabagismo. A nicotina é administrada de diversas formas (Tabela 10-1) para manter concentrações far-

TABELA **10-1**

Produtos à Base de Nicotina para Auxílio ao Abandono do Tabagismo

PRODUTO	NOME COMERCIAL	QUANTIDADE DE NICOTINA EM CADA UNIDADE DE DOSAGEM (mg)	DOSE DIÁRIA DE NICOTINA LIBERADA (mg)	DURAÇÃO (semanas)
Pastilhas de nicotina	Niquitin	22.222	4	até 12*
		11.111	2	
Sistema transdérmico de nicotina (adesivos)	NiQuitin	114	21	
	Nicorette	78	14	8 a 10**
	Nicotinell TTS	36	7	até 24***
		24,9	15	até 12†
		16,6	10	
		8,3	5	
		52,5	21	
		35	14	
		17,5	7	

*Nas primeiras 6 semanas recomenda-se 1 pastilha a cada 60 ou 120 min; da 7ª à 9ª semana, 1 pastilha a cada 2 ou 4 horas; da 10ª à 12ª semana, 1 pastilha a cada 4 ou 8 horas. As pastilhas que liberam 4 mg estão indicadas para aqueles que fumam o primeiro cigarro da manhã nos primeiros 30 minutos depois de acordar; as de 2 mg são para aqueles que fumam o primeiro cigarro somente decorridos 30 minutos após acordar.

**O sistema transdérmico usa um planejamento sequencial, começando com o adesivo mais concentrado. Para indivíduos que fumam mais de 10 cigarros por dia, deve aplicar-se o adesivo de 114 mg nas 6 semanas iniciais, o de 78 mg nas 2 semanas seguintes e o de 36 mg nas 2 semanas finais. Para fumantes 10 ou menos cigarros por dia, o adesivo que libera 14 mg/dia deve ser usado por 6 semanas, seguido pelo de 7 mg/dia por duas semanas. Os adesivos devem ser usados durante 24 h e trocados diariamente no mesmo horário.

***Este sistema é também usado em 3 fases: recomenda-se iniciar com 1 adesivo de 24,9 mg por dia durante 3 meses, seguido de 1 adesivo de 16,6 mg/dia durante 2 a 3 semanas e por fim 1 adesivo de 8,3 mg por dia durante 2 a 3 semanas. Não se recomenda estender o tratamento por mais de 6 meses.

†Fumantes de mais de 20 cigarros/dia devem iniciar com a dose maior (21 mg/dia) e em seguida fazer a redução gradual. Fumantes de mais de 20 cigarros por dia devem iniciar com a dose intermediária (14 mg/dia). O tratamento não deve durar mais que 3 meses.

macológicas do alcaloide e prevenir que a cessação do tabagismo desencadeie uma síndrome de abstinência aguda, que inclui irritabilidade, ansiedade, distúrbios do sono e danos cognitivos. Ela também dissocia a autoadministração da nicotina dos componentes sociais, táteis, orais e olfativos do fumo, enfraquecendo a ligação psicológica entre a satisfação da ânsia pela nicotina e as atitudes físicas do uso do tabaco. A dose de nicotina é reduzida aos poucos ao longo de alguns meses, período no qual o paciente idealmente recebe aconselhamento e assistência motivacional contínuos para manter-se abstinente.

Por causa dos efeitos deletérios do tabagismo e do "tabaco sem fumaça" na saúde oral, o dentista é encorajado a auxiliar o paciente a livrar-se do uso de tabaco.[5] Essa participação pode incluir – além da prescrição de um produto contendo nicotina – procedimentos para promover hálito fresco e branqueamento dos dentes para remoção das manchas, o que pode proporcionar respostas psicológicas positivas adicionais para encorajar a abstinência do tabaco.

Outros estimulantes ganglionares

Outros estimulantes ganglionares são o tetrametilamônio e o dimetilfenilpiperazínio. A diferença principal com relação à nicotina reside no fato de não causarem bloqueio despolarizante ganglionar pronunciado em seguida à estimulação. O dimetilfenilpiperazínio é cerca de três vezes mais potente e ligeiramente mais seletivo para os gânglios do que a nicotina.

Bloqueadores Ganglionares

Entre 1895 e 1926, foram sintetizados numerosos compostos com a estrutura genérica apresentada na Figura 10-2 e denominados *compostos de metô*nio. Em 1915, Burn e Dale descreveram o bloqueio ganglionar exercido pelo tetraetilamônio. Nos anos 1940, sintetizou-se uma série inteira de derivados di-iodeto e dibrometo desses compostos de metônio; em 1946, Acheson e Moe publicaram um sistemático e extenso estudo farmacológico do tetraetilamônio. O interesse nesses fármacos surgiu porque eles poderiam ser utilizados como ferramentas farmacológicas para explorar vários aspectos da farmacologia autônoma e porque, ao menos a princípio, eles prometiam ser úteis como agentes terapêuticos no tratamento da hipertensão, úlceras pépticas e outras doenças que pareciam ter um componente autônomo e que não haviam respondido às medidas terapêuticas disponíveis na época.

Classificação

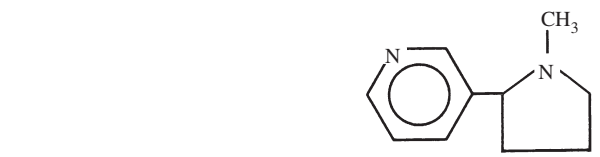
Os agentes bloqueadores ganglionares podem ser classificados com base em sua estrutura química ou mecanismo de ação em três grupos, como segue:

1. Fármacos despolarizantes, como a nicotina, que produzem estimulação inicial e diferentes graus de bloqueio subsequente por meio de um mecanismo análogo ao do suxametônio (ver adiante). Em doses mais altas, esses agentes podem estimular e bloquear outros receptores colinérgicos, como os presentes na junção neuromuscular e no SNC.
2. Fármacos competitivos, como a trimetafana e o tetraetilamônio, que interferem com a ligação da ACh ao receptor nicotínico.
3. Agentes não competitivos, como o hexametônio (C6) e a mecamilamina, uma amina secundária. O hexametônio interfere com a transmissão ganglionar bloqueando os canais iônicos abertos pela ACh, enquanto a mecamilamina parece compartilhar propriedades tanto do hexametônio como dos bloqueadores competitivos.

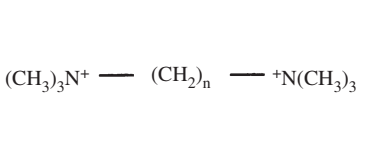
Efeitos farmacológicos

A discussão nesta seção restringe-se à farmacologia dos bloqueadores competitivos e não competitivos não despolarizantes, pois os bloqueadores ganglionares utilizados clinicamente pertencem a esses dois grupos. Já discutimos previamente a nicotina com relação a suas propriedades estimulantes e seu uso em programas de cessação do tabagismo.

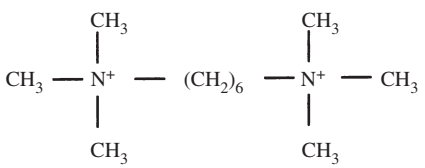
Todos os fármacos bloqueadores ganglionares, independentemente de sua estrutura ou mecanismo de ação, possuem a mesma farmacologia básica, apesar de muitos agirem em outros sítios



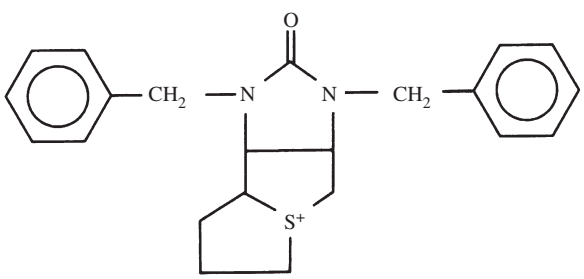
Nicotina



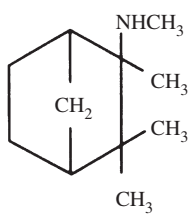
Compostos de metônio



Hexametônio



Trimetafana



Mecamilamina

FIGURA **10-2** Fórmulas estruturais da nicotina e de alguns bloqueadores ganglionares não despolarizantes.

além dos receptores ganglionares. Um bloqueador ganglionar ideal seria um composto que interferisse somente com a transmissão ganglionar, bloqueasse sem excitação prévia e não influenciasse na liberação do transmissor. O hexametônio é o protótipo que se encaixa nesses critérios.

A farmacologia dos bloqueadores ganglionares é previsível, pois todos os gânglios simpáticos e parassimpáticos são bloqueados pela maioria dos agentes disponíveis. No entanto, os gânglios não são igualmente sensíveis aos bloqueadores, e alguns efeitos são bloqueados mais facilmente que outros. Os efeitos dos agentes ganglionares são profundamente influenciados pelo tônus basal, ou seja, o efeito do bloqueio de um gânglio em determinado momento é proporcional à taxa de transmissão nervosa através daquele gânglio nesse instante. Se o tônus vascular está alto, como ocorre em um indivíduo em pé, os bloqueadores ganglionares causam uma profunda redução na pressão sanguínea, muito maior do que no indivíduo deitado, no qual o tônus vascular é menor. Finalmente, como apresentado na Tabela 10-2, por esses fármacos bloquearem ações simpáticas e parassimpáticas, a direção e magnitude de seus efeitos relacionam-se com a divisão autônoma implicada no controle basal dominante de um determinado órgão.

Olho. Neurônios parassimpáticos desempenham papel dominante na regulação do diâmetro da pupila e na atividade do músculo ciliar. O bloqueio dos gânglios autônomos leva à dilatação parcial (mas não máxima) da pupila, e paralisia de acomodação.

Glândulas salivares. As glândulas salivares estão predominantemente sob o controle do sistema nervoso parassimpático. O bloqueio ganglionar resulta em intensa xerostomia.

Sistema cardiovascular. A redução na pressão sanguínea causada pelos fármacos bloqueadores ganglionares depende da postura. Pacientes normotensos em decúbito são os que apresentam as menores alterações; as variações mais expressivas da pressão sanguínea ocorrem em pacientes sentados ou de pé, pois os reflexos vasculares desempenham papel importante na manutenção da pressão sanguínea nessas circunstâncias. A pressão sanguínea pode cair em até 35%. As alterações de frequência cardíaca dependem do tônus vagal vigente, mas na espécie humana em geral a frequência cardíaca sofre um pequeno aumento. O débito cardíaco tende a diminuir, principalmente em função do retorno venoso diminuído e do represamento do sangue nas extremidades. As alterações localizadas do fluxo sanguíneo dependem da localização do leito vascular. Na pele, há um aumento de fluxo sanguíneo que se manifesta na forma de aumento da temperatura superficial e vermelhidão da pele. Os efeitos na circulação coronária, pulmonar, muscular, renal, cerebral e esplâncnica são inconsistentes porque, embora possa haver diminuição da resistência vascular em alguns desses órgãos, a redução no débito cardíaco pode não permitir um aumento concomitante no fluxo sanguíneo.

Trato respiratório. Ocorre inibição da atividade secretória no trato respiratório e modesto relaxamento brônquico, mas os fármacos bloqueadores ganglionares não afetam diretamente a respiração.

Trato gastrintestinal. O volume e a acidez das secreções gástricas que ocorrem espontaneamente são intensamente inibidas por bloqueadores ganglionares, mas a secreção induzida pela histamina é pouco afetada. A estimulação vagal é inibida, o que leva a pronunciada inibição da motilidade em todo o trato gastrintestinal, provocando íleo paralítico e causando constipação. Perde-se também o tônus dos esfíncteres mantidos pelo simpático e, portanto, a constipação pode alternar-se com diarreia.

Trato urinário. Há bloqueio do componente parassimpático da porção eferente do reflexo espinal normalmente responsável pela micção. Como resultado, a distensão da bexiga não desencadeia a resposta de micção; o esvaziamento incompleto da bexiga redunda em retenção urinária.

Glândulas sudoríparas. Há inibição da estimulação simpática das glândulas sudoríparas écrinas, e então a pele torna-se seca, quente e ruborizada pela vasodilatação dos vasos sanguíneos cutâneos.

Sistema nervoso central. Em doses terapêuticas, os fármacos bloqueadores catiônicos, incluindo o hexametônio e seus congêneres, não penetram com facilidade no SNC e normalmente não exercem efeitos centrais diretos. Relatou-se que a mecamilamina e outros bloqueadores aminas secundárias e terciárias produzem efeitos como tremores, movimentos coreiformes, aberrações mentais e convulsões.

Absorção, destino e eliminação

Para bloqueadores ganglionares, a questão da absorção, do destino e da eliminação é acadêmica, pois somente a mecamilamina está disponível nos Estados Unidos em formulação oral, sendo raramente usada por causa de seus numerosos efeitos colaterais. A trimetafana é administrada em infusão intravenosa; esse fármaco tem rápido início e curta duração de ação.

Usos terapêuticos gerais

Levando-se em consideração seus múltiplos efeitos colaterais, os bloqueadores ganglionares são raramente usados. Para a maioria

TABELA **10-2**

Predomínio Usual do Tônus Simpático ou Parassimpático em Vários Sítios Efetores, e os Efeitos Resultantes do Bloqueio dos Gânglios Autônomos

TERRITÓRIO	TÔNUS PREDOMINANTE	EFEITO DO BLOQUEIO GANGLIONAR
Arteríolas	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatação, aumento do fluxo sanguíneo periférico, hipotensão
Veias	Simpático (adrenérgico)	Vasodilatação, acúmulo do sangue na periferia, diminuição do retorno venoso, diminuição do débito cardíaco
Coração	Parassimpático (colinérgico)	Taquicardia
Íris	Parassimpático (colinérgico)	Midríase
Músculo ciliar	Parassimpático (colinérgico)	Cicloplegia
Trato gastrintestinal	Parassimpático (colinérgico)	Redução do tônus e da motilidade, constipação, diminuição das secreções gástricas e pancreáticas
Bexiga	Parassimpático (colinérgico)	Retenção urinária
Glândula salivares	Parassimpático (colinérgico)	Xerostomia
Glândulas sudoríparas	Simpático (colinérgico)	Anidrose
Trato genital	Simpático e parassimpático	Diminuição da estimulação

De Taylor P: Agents acting at the neuromuscular junction and autonomic ganglia. Em Bruton LL, Lazo JS, Parker KL, editores: *Goodman & Gilman's tThe pharmacological basis of therapeutics*, 11ª ed, New York, 2006, McGraw-Hill.

dos pacientes esses efeitos são intoleráveis, com exceção do uso agudo em pacientes em decúbito. A trimetafana foi usada no passado como coadjuvante durante anestesias para produzir hipotensão controlada e em emergências hipertensivas.

Efeitos adversos

Assim como para outros fármacos autônomos, a toxicidade dos bloqueadores ganglionares é uma extensão de seus efeitos farmacológicos. Alguns desses efeitos, como xerostomia, visão embaçada e constipação são incômodos, mas suportáveis. Outros efeitos adversos apresentam problemas mais expressivos, como hipotensão ortostática, retenção urinária e impotência sexual. Mais graves são colapso circulatório periférico com insuficiência cerebral e coronária, íleo paralítico e retenção urinária completa. Os potenciais tóxicos desses fármacos são a principal razão de seu abandono no tratamento da hipertensão.

Implicações para a Odontologia

Os bloqueadores ganglionares não são mais utilizados; dificilmente serão encontrados pacientes com problemas criados por bloqueio ganglionar que poderiam consistir em complicações para o dentista, como xerostomia e hipotensão ortostática.

FÁRMACOS QUE AFETAM A TRANSMISSÃO NEUROMUSCULAR

Transmissão Neuromuscular

O controle nervoso da contração do músculo esquelético é mediado pela ACh. Em resposta a um potencial de ação do neurônio motor, a região terminal da fibra nervosa libera ACh. O transmissor difunde-se pela fenda sináptica e se liga ao receptor nicotínico N_M na membrana pós-sináptica (placa motora) da fibra muscular. Como ocorre com outros receptores nicotínicos, o receptor N_M possui dois sítios de ligação para ligantes catiônicos; a ligação de duas moléculas de ACh ao receptor causa aumento na permeabilidade da membrana da placa motora a cátions, o que deflagra despolarização (potencial excitatório de placa motora) da região juncional da fibra muscular. Em condições normais, a despolarização é suficiente para desencadear um potencial de ação na membrana eletricamente excitável da fibra muscular e a subsequente contração muscular.[10] A Figura 10-3 mostra os eventos fisiológicos que ocorrem no nervo, na junção neuromuscular e no músculo esquelético, que levam à contração do músculo; mostra também os pontos ao longo dessa via cujos eventos podem ser bloqueados farmacologicamente.

Bloqueadores da Junção Neuromuscular

Os fármacos que bloqueiam a junção neuromuscular interferem com a capacidade da ACh de causar despolarização da placa motora após ligação com o receptor nicotínico N_M. Em geral, dividem-se em dois grupos, de acordo com a capacidade dos agentes causarem, eles próprios, despolarização no decurso de sua ação. Os bloqueadores despolarizantes e não despolarizantes diferenciam-se quanto aos mecanismos pelos quais provocam bloqueio neuromuscular (discutido a seguir).

Agentes não despolarizantes

Os fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes, ou competitivos, incluem a tubocurarina (*d*-tubocurarina) e diversas outras benzilisoquinolinas (p. ex., atracúrio, cisatracúrio e mivacúrio); aminoesteroides como o pancurônio, rocurônio e vecurônio; e alguns fármacos não relacionados.[19] A tubocurarina, o rocurônio e o vecurônio são aminas monoquaternárias com um segundo nitrogênio que se encontra parcialmente ionizado em pH fisiológico; os outros fármacos clinicamente disponíveis são compostos bisquaternários. Normalmente, esses fármacos incorporam dois nitrogênios catiônicos a uma estrutura molecular rígida (Fig. 10-4). A ordem de potências em relação ao receptor N_M apresenta estreita correlação com a dose clínica necessária para produzir 50% de redução da contração do músculo adutor do polegar (*adductor pollicis*).[16]

Todos esses fármacos agem ocupando os receptores N_M da placa motora da fibra muscular, bloqueando o acesso da ACh a esses sítios. Os fármacos em si não causam despolarização da placa motora. A inibição da transmissão neuromuscular é essencialmente competitiva, com o agente bloqueador e a ACh competindo pelos sítios dos receptores na fibra muscular. Por interferirem com a transmissão nervosa do músculo sem que eles próprios produzam qualquer estimulação, os bloqueadores não despolarizantes causam paralisia flácida. Por causa da enorme margem de segurança da transmissão neuromuscular, fruto de um excesso entre 6 e 10 vezes da ACh liberada do terminal do neurônio motor e do grande número de receptores pós-juncionais (resultando em um sistema estímulo-resposta altamente acoplado, como descrito no Cap. 1), cerca de 70% dos receptores de ACh devem normalmente ser bloqueados para produzir qualquer efeito clínico aparente na função muscular.

Apesar de a tubocurarina, que foi primeiramente isolada como o principal componente ativo de venenos de flecha usados por índios sul-americanos, possuir o mais longo histórico de utilização e poder ser encarada como protótipo dessa categoria de fármacos, ela não é mais utilizada por causa de sua tendência a

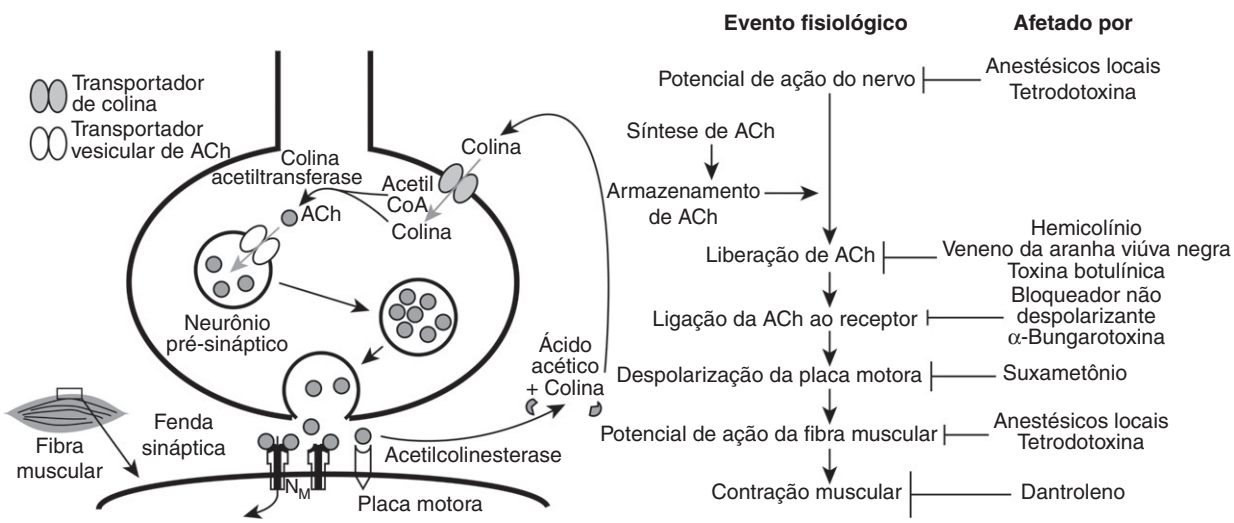
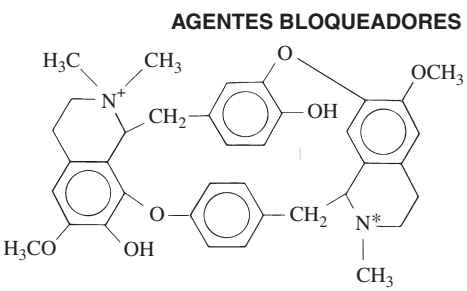
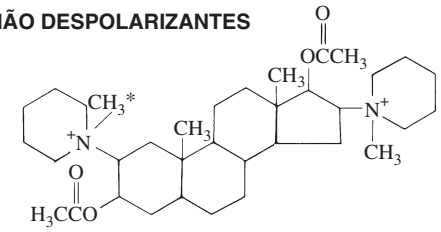


FIGURA **10-3** Eventos fisiológicos que ocorrem em neurônio motor, junção neuromuscular e fibra muscular esquelética que provocam contração muscular, e fármacos que podem bloquear esses eventos. *ACh*, Acetilcolina.

AGENTES BLOQUEADORES NÃO DESPOLARIZANTES

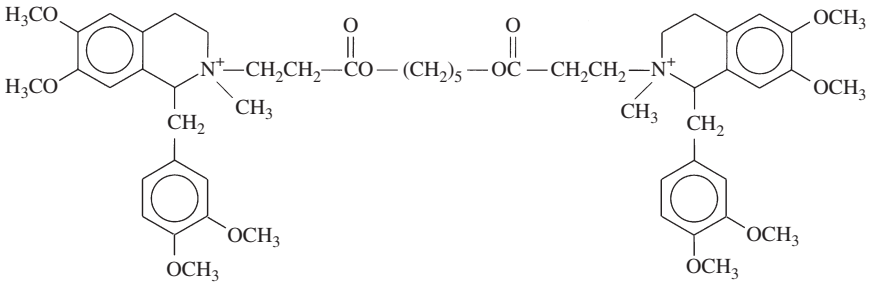


Tubocurarina



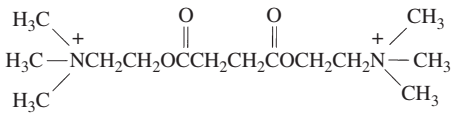
Pancurônio

[*O vecurônio não possui esse grupamento metil]



Atracúrio

AGENTE BLOQUEADOR DESPOLARIZANTE



Suxametônio

FIGURA **10-4** Fórmulas estruturais de alguns bloqueadores neuromusculares.

provocar efeitos colaterais indesejáveis. O principal efeito adverso observado com o curare é a hipotensão. A hipotensão excessiva é o resultado de (1) bloqueio de gânglios autônomos e (2) liberação de histamina por mastócitos. A liberação de histamina pode causar broncoconstrição em pacientes asmáticos. Preferem-se agora congêneres mais modernos, com ações bloqueadoras neuromusculares mais seletivas, pois são amplamente destituídos desses problemas.[19]

Agentes despolarizantes

O principal agente despolarizante é o suxametônio (também conhecido como succinilcolina) que, como a maioria dos bloqueadores não despolarizantes, é um composto bisquaternário. Diferentemente dos agentes despolarizantes, o suxametônio é uma molécula muito menor, composta simplesmente de duas moléculas de ACh acopladas por seus grupos acetil (Fig. 10-4). O suxametônio possui uma ligação flexível entre suas porções catiônicas.

O suxametônio atua ligando-se ao receptor colinérgico na placa motora muscular. Como o nome do grupo sugere, o efeito inicial da ligação desse agente é a despolarização da fibra muscular. Durante a fase inicial de sua ação, há um período de estimulação durante o qual a sensibilidade do músculo à ACh fica aumentada. É comum que a despolarização induzida pelo fármaco chegue ao ponto de desencadear potenciais de ação e fasciculações (ou seja, contrações espontâneas) nas fibras musculares. Entretanto, acredita-se que essas fasciculações sejam decorrentes da ativação de receptores N_M pré-juncionais, causando despolarização do neurônio motor e liberação de ACh. A estimulação pós-juncional pelo suxametônio é responsável por um aumento na tensão muscular observada em alguns músculos, especialmente o masseter. Quando em excesso, o tônus do masseter pode, ocasionalmente, complicar a intubação endotraqueal.

A despolarização produzida pelo agente bloqueador diminui gradualmente, mas o potencial de membrana da placa motora não retorna completamente ao nível de repouso. Após a estimulação transitória, e durante o período no qual ainda existe despolarização da placa motora, a transmissão neuromuscular fica bloqueada, fenômeno conhecido com *bloqueio fas*e 1. Nesse momento, a despolarização mantida da placa motora mantém os canais de Na^+ voltagem-dependentes circundantes no estado inativado (ver o Cap. 16 para uma discussão sobre os estados do canal de Na^+) e refratários a estímulos subsequentes até que o potencial membranar retorne ao normal. A recuperação dessa forma de paralisia neuromuscular ocorre rapidamente após o término da administração do suxametônio. Com a infusão contínua do fármaco, no entanto, a placa motora lentamente repolariza-se, apesar da presença do suxametônio, e ocorre uma transição gradual para um *bloqueio fase* 2, ou *de dessensibilização*, mais duradouro. A recuperação nesse caso perdura após a remoção do agente despolarizante e depende do retorno dos receptores N_M do estado dessensibilizado para o de repouso.

O suxametônio é administrado por via intravenosa para produzir um bloqueio despolarizante de ação curta da musculatura esquelética durando de 5 a 10 minutos (Tabela 10-3). Essa ação curta está relacionada com o metabolismo por pseudocolinesterases plasmáticas e hepáticas, dando origem a ácido succínico e colina. A curta duração de ação desse composto fez com que esse agente fosse um dos fármacos de escolha para relaxamento dos músculos laríngeos antes da intubação e como um coadjuvante antes de terapia eletroconvulsiva. O suxametônio também estimula gânglios autônomos e, em função disso, pode causar aumento moderado da pressão sanguínea e certa bradicardia. Em raros casos o suxametônio contribui para uma síndrome conhecida como *hipertermia mali*gna, que pode estar relacionada com as intensas

TABELA **10-3**

Propriedades Farmacológicas dos Agentes Bloqueadores do Receptor Neuromuscular

FÁRMACO	DE_{95} (mg/kg)*	INÍCIO DE AÇÃO (min)	DURAÇÃO DA AÇÃO (min)†	BLOQUEIO GANGLIONAR	BLOQUEIO VAGAL	LIBERAÇÃO DE HISTAMINA
Ação Muito Curta						
Suxametônio	0,3	1-1,5	5-8	–	–	+
Ação Curta						
Mivacúrio	0,08	3-4	12-18	0	0	+
Ação Intermediária						
Atracúrio	0,23	3-4	35-45	0	0	+
Cisatracúrio	0,05	4-6	35-45	0	0	0
Rocurônio	0,3	1,5-3	30-40	0	0	0
Vecurônio	0,05	3-4	35-45	0	0	0
Ação Prolongada						
Pancurônio	0,07	3-4	60-120	0	++	0
Tubocurarina	0,5	2-4	60-120	++	0	++

* A DE_{95} é a dose que reduz em pelo menos 95% a tensão de contração no adutor do polegar em 50% dos indivíduos. Doses normais de intubação são de duas a três vezes a DE_{95}.
† A duração da ação é o tempo desde o início da paralisia até o retorno a 25% da tensão de contração no adutor do polegar.
++, Efeito moderado; +, efeito leve; —, efeito oposto (ou seja, estimulação da transmissão ganglionar e vagal); *0*, nenhum efeito.

concentrações musculares iniciais. O suxametônio tende a elevar a pressão ocular, do líquido cerebroespinal e no trato gastrintestinal, e pode ser contraindicado em pacientes com glaucoma, em pacientes com suspeita de tumores cerebrais e imediatamente após as refeições. O suxametônio talvez seja o principal agente usado em condutas anestésicas a causar anafilaxia, com uma incidência relatada de um ou dois casos em cada 10.000 administrações.

Efeitos farmacológicos

As principais ações farmacológicas dos bloqueadores neuromusculares desenvolvem-se na placa motora da musculatura esquelética, e todas as aplicações terapêuticas desses fármacos surgem dessas ações. No entanto, muitos outros sistemas orgânicos são afetados. Alguns dos efeitos mais importantes em outros territórios devem ser levados em conta quando da escolha do bloqueador a ser administrado, devendo tomar-se precauções adicionais em seu uso.

Um bloqueador neuromuscular ideal deve ter rápido início de ação, ser consistente na duração dessa ação (mesmo em pacientes com doença renal ou hepática avançada) e seu efeito deve ser rapidamente reversível. Deve ser um fármaco não despolarizante para não causar fasciculações musculares; não deve ter efeitos autônomos ou cardiovasculares; e não deve liberar histamina em músculos ou outros tecidos. Além disso, o agente ideal não deve induzir taquifilaxia, para que se possa manter um bloqueio prolongado sem a necessidade de aumentar a dose ao longo do tempo. Nenhum dos bloqueadores musculares existentes preenche todas essas expectativas; no entanto, o cisatracúrio, o vecurônio e o rocurônio merecem atenção por sua característica falta de outros efeitos além do bloqueio neuromuscular (Tabela 10-3).[3]

Junção neuromuscular. Em infusão intravenosa lenta, tanto os bloqueadores neuromusculares despolarizantes como os não despolarizantes afetam primeiro os músculos faciais e depois os outros músculos da cabeça e do pescoço. No paciente consciente, essa ação produz diplopia, disartria e disfagia; por causa da disfagia, ocorre acúmulo de secreções na orofaringe e a respiração torna-se difícil. Além disso, há uma desconfortável sensação de calor. Com o progresso do bloqueio, os pequenos músculos da mão e do corpo são afetados. A paralisia dos músculos intercostais força a respiração a ser inteiramente diafragmática. Finalmente, ocorre paralisia flácida completa, incluindo todos os músculos respiratórios.

Essa sequência de efeitos ocorre quando são administradas doses máximas de bloqueadores neuromusculares gradativamente; doses mais baixas podem produzir apenas as primeiras manifestações da e poupar a paralisia os músculos respiratórios. Adicionalmente, há evidências de que o suxametônio bloqueie preferencialmente os músculos brancos, como os da musculatura dos membros, com menos efeitos nos músculos vermelhos mais lentos, incluindo a musculatura respiratória.

A injeção intravenosa rápida de doses plenamente paralisantes, como em geral é feito na clínica, produz um padrão temporal de bloqueio diferente. Nessa situação, os músculos das vias aéreas superiores (laringe, língua e mandíbula) e o diafragma são bloqueados antes dos músculos periféricos, como o adutor do polegar. Os músculos respiratórios também recuperam-se muito mais rapidamente. O início de ação mais rápido nesse caso pode ser resultado de maior fluxo sanguíneo ou maior temperatura nesses músculos; a recuperação mais rápida está de acordo com as diferenças de sensibilidade ao bloqueio neuromuscular já descritas.

Sistema nervoso central. Nenhum dos bloqueadores neuromusculares descritos aqui exerce influência aparente sobre o SNC. A razão é que todos esses compostos, sendo cátions permanentes com baixa solubilidade lipídica, são incapazes de atravessar a barreira hematencefálica.

O bloqueio neuromuscular não promove anestesia ou analgesia, mas pode impossibilitar o paciente de demonstrar sinais visíveis de dor. Quando esses fármacos são utilizados como coadjuvantes na anestesia geral, a profundidade da anestesia deve ser rigidamente monitorada para impedir o alerta consciente em um paciente paralisado.

Sistema nervoso autônomo. Em função de sua seletividade pelos receptores N_M da placa motora, os bloqueadores neuromusculares como um todo não apresentam grande influência no sistema nervoso autônomo. No entanto, fármacos individuais dessa categoria exercem certas influências autônomas específicas (Tabela 10-3).

Como foi visto previamente, a tubocurarina exerce uma atividade bloqueadora parcial em gânglios autônomos. O pancurônio é peculiar em sua tendência de aumentar a frequência cardíaca, em parte por inibir a atividade vagal, e por aumentar a liberação de norepinefrina no coração. Esse efeito colateral mostrou-se benéfico na neutralização da bradicardia associada às altas doses de

opioides utilizadas na cirurgia cardíaca. À medida que é administrado, o suxametônio causa bradicardia transitória, provavelmente por meio de ações vagomiméticas nos receptores muscarínicos do coração. Após a administração desse fármaco ocorre um período mais prolongado de taquicardia, que parece ser resultado da estimulação de receptores muscarínicos nos gânglios simpáticos.

Liberação de histamina. Diversos bloqueadores neuromusculares, mais proeminentemente a tubocurarina, causam liberação mastocitária de histamina na circulação (Tabela 10-3). Esses fármacos são capazes de produzir efeitos de hipotensão, edema, broncospasmo e aumento do fluxo salivar, mediados pela histamina. Os dois últimos efeitos podem causar complicações durante a realização de ventilação assistida e podem ser evitados por administração prévia de anti-histamínicos. Os efeitos da histamina podem ser minimizados evitando-se injeções intravenosas rápidas. Os bloqueadores neuromusculares com núcleo esteroide (pancurônio, rocurônio, vecurônio) não possuem esse efeito colateral; o cisatracúrio é o único benzilisoquinolínico atualmente disponível sem essa restrição clínica.[7] A liberação de histamina é tida como resultado direto da estimulação de receptores nicotínicos da membrana dos mastócitos.[2,22]

Sistema cardiovascular. Apesar de nenhum dos bloqueadores neuromusculares ter efeito direto sobre o tônus vascular, todos podem produzir hipotensão por uma combinação de efeitos indiretos. A liberação de histamina, como descrito anteriormente, causa edema e vasodilatação. A perda do tônus da musculatura esquelética em consequência do bloqueio neuromuscular elimina o efeito bombeador da musculatura esquelética nas veias das extremidades; o sangue acumula-se em veias de capacitância, com redução concomitante do retorno venoso para o coração. Soma-se a esses efeitos fisiológicos sobre a circulação, a utilização de ventilação assistida ou controlada durante o período de paralisia muscular. O aumento da pressão intratorácica produzido pelo respirador durante a fase de pressão positiva reduz ainda mais o retorno venoso ao coração. A esse respeito, ventiladores que alternam pressões positivas com negativas oferecem menos problemas que dispositivos de pressão positiva intermitente, pois os primeiros proporcionam aumento do retorno venoso na fase em que aplicam pressão negativa. Essas causas de hipotensão podem ser tratadas posicionando-se o paciente com as extremidades inferiores um pouco acima do nível do coração e administrando-se fluidos isotônicos por via intravenosa, eventualmente em combinação com vasoconstritores simpatomiméticos.

Absorção, destino e eliminação

Os bloqueadores neuromusculares geralmente são administrados por via intravenosa. A administração intramuscular de doses altas é efetiva para a maioria dos agentes discutidos e pode ser utilizada no tratamento de alguns pacientes pediátricos nos quais injeções intravenosas podem apresentar dificuldades, mas essa via não oferece a precisão de controle ou o rápido início de ação proporcionados pela via intravenosa. Os fármacos discutidos neste capítulo são ineficazes quando administrados oralmente. Os caçadores sul-americanos tinham consciência disso, e comiam imediatamente as presas derrubadas pelas flechas envenenadas com a substância.

Todos os agentes bloqueadores clinicamente úteis apresentam efeitos poucos minutos após a administração (Tabela 10-3). O suxametônio promove condições de intubação excelentes (relaxamento das pregas vocais) dentro de 60 a 90 segundos após injeção intravenosa e tem seu efeito máximo dentro de 2 minutos. A recuperação aparece após 5 a 10 minutos. Os bloqueadores não despolarizantes têm início de ação mais lento e uma duração mais prolongada. A velocidade do início de ação para esses fármacos é inversamente proporcional à potência do bloqueio, presumidamente porque menos moléculas dos fármacos muito potentes estão disponíveis para iniciar o bloqueio. Verificou-se que o rocurônio, o bloqueador competitivo menos potente atualmente disponível, produz condições de intubação quase tão rapidamente quanto o suxametônio em crianças, e é a melhor alternativa ao suxametônio quando se necessita de intubação rápida.

A duração dos efeitos clínicos do mivacúrio, um agente de curta duração, é de apenas 15 a 20 minutos após uma dose para intubação. Nesse caso, o efeito clínico é definido como o tempo entre o início do bloqueio muscular até o ponto em que a contração do adutor do polegar em resposta a um estímulo elétrico supramáximo tenha retornado a 25% do nível basal. (A recuperação completa só ocorre muito mais tarde.) As durações relativas para bloqueadores de ação intermediária e longa (como classificados na Tabela 10-3) são de 30 a 45 minutos e 60 a 120 minutos, respectivamente.[1] Com qualquer dos fármacos, o bloqueio pode ser prolongado por injeções repetidas ou por infusão intravenosa contínua.

O suxametônio e o mivacúrio são hidrolisados pela pseudocolinesterase plasmática, o que explica sua curta duração de ação. O mivacúrio é degradado em metabólitos inativos, enquanto o suxametônio é primeiramente convertido a succinilmonocolina, um bloqueador despolarizante muito menos potente, para depois ser metabolizado originando ácido succínico e colina. É possível inibir a pseudocolinesterase plasmática com o fármaco hexafluorênio, após o qual, o efeito do suxametônio torna-se muito mais prolongado.

O suxametônio e o mivacúrio permanecem no organismo durante várias horas em alguns indivíduos portadores de colinesterase plasmática atípica. Alguns desses pacientes podem ser identificados antes da administração do fármaco por meio da análise da atividade colinesterásica. Em tais indivíduos pode-se injetar colinesterase purificada por via intravenosa antes do tratamento para obter-se um bloqueio de neuromuscular de curta duração.

Os bloqueadores neuromusculares de longa duração são eliminados quase exclusivamente, na urina e na bile, sem alterações; seus efeitos podem apresentar-se muito prolongados em pacientes com insuficiência renal ou hepática, estando amplamente contraindicados nesses pacientes. Os bloqueadores de ação intermediária também são eliminados na urina e na bile. A principal razão para uma ação mais curta desses fármacos em comparação com os de longa duração é seu grande potencial de redistribuição. O vecurônio é parcialmente metabolizado no fígado; um de seus metabólitos, o derivado 3-OH, é cerca de 60% mais potente que o composto original. Alguns dos fármacos originais e muitos dos metabólitos são eliminados pela via biliar-fecal. O vecurônio é adequado para uso em pacientes com insuficiência renal, mas é contraindicado em pacientes com cirrose. O atracúrio é hidrolisado por esterases teciduais inespecíficas e degradado não enzimaticamente por um processo conhecido como *eliminação de Hoffman*. Esse processo converte o nitrogênio quaternário para sua forma terciária, clivando a molécula e originando laudanosina, um metabólito com propriedades estimulantes do SNC em altas concentrações. O atracúrio é quase totalmente inativado por metabolismo não hepático, razão pela qual é útil em pacientes com funções renais e hepáticas reduzidas. O cisatracúrio, o mais potente dos 10 estereoisômeros que compõem o atracúrio, é inativado de maneira similar; no entanto, sua potência bem mais alta significa que a produção do metabólito laudanosina é comparativamente menor.

Usos terapêuticos gerais

Desde o primeiro uso clínico da tubocurarina em 1942, diversas aplicações para bloqueadores neuromusculares ganharam ampla aceitação.

Intubação endotraqueal. Para assegurar vias aéreas desobstruídas e protegidas, um tubo endotraqueal é frequentemente inserido em pacientes sob anestesia geral ou que por algum outro motivo estejam inconscientes ou necessitando de assistência respiratória (ou ambos). O suxametônio é o fármaco de escolha há muito tempo, por seu rápido início de ação. O rocurônio é o único bloqueador não despolarizante atualmente disponível que se aproxima do suxametônio em termos de início de ação. Esse atributo é uma das razões pelas quais o rocurônio é atualmente o bloqueador não despolarizante mais utilizado na clínica.

Cirurgia. Bloqueadores neuromusculares, especialmente bloqueadores competitivos de ação intermediária, são frequentemente utilizados como coadjuvantes na anestesia geral durante procedimentos cirúrgicos. A indicação mais comum é para relaxar a

musculatura da parede abdominal durante cirurgia abdominal. Essa aplicação é especialmente útil em procedimentos como a apendicectomia, nos quais a condição subjacente produz rigidez reflexa desses músculos. Durante cirurgia cerebral ou cerebrovascular na qual o paciente está sedado porém consciente, o bloqueio neuromuscular pode ser usado para suprimir reflexos de tosse e espirro de modo que o campo operatório mantenha-se imóvel.

Tétano. Em casos moderados de tétano, o paciente geralmente é capaz de manter a respiração, exceto durante espasmos intermitentes. Nesse caso, bloqueadores neuromusculares são administrados para reduzir a intensidade dos espasmos. Em casos graves, em que a rigidez do paciente estende-se à musculatura respiratória, bloqueadores neuromusculares são administrados para induzir flacidez de modo a poder empregar-se ventilação mecânica.

Terapia eletroconvulsiva. No tratamento da depressão com terapia eletroconvulsiva, o resultado terapêutico é consequência da estimulação elétrica do SNC; os extensos espasmos musculares que acompanham esse tratamento não trazem nenhum benefício terapêutico, além de poderem produzir lesões físicas. O bloqueio neuromuscular é induzido pela injeção de suxametônio previamente à estimulação elétrica do cérebro. O suxametônio é usado em função de sua curta ação e ausência de efeitos colaterais residuais.

Outros usos. O suxametônio é utilizado para produzir relaxamento muscular de curta duração para permitir numerosos procedimentos breves não cirúrgicos, como a broncoscopia. Em casos de laringospasmo, doses de suxametônio frequentemente menores que as utilizadas para intubação podem ser necessárias para relaxar as pregas vocais e permitir a ventilação.

Os bloqueadores não despolarizantes facilitam a redução de fraturas nas extremidades ou na mandíbula. Apesar do fato de apenas um breve bloqueio ser necessário para esse procedimento, o suxametônio é inadequado porque as fasciculações e o aumento do tônus muscular que causa podem piorar os danos associados à fratura.

Os bloqueadores neuromusculares não despolarizantes são ocasionalmente utilizados em unidades de terapia intensiva para facilitar a ventilação mecânica de pacientes. Entretanto, sempre que possível, este uso deve ser minimizado, pois essa aplicação está associada a ampla gama de problemas como trombose venosa profunda, dificuldade de avaliar corretamente a sedação ou analgesia, e paralisia prolongada após cessar a administração.

Efeitos adversos

O principal risco da superdosagem com bloqueadores neuromusculares é morte por parada respiratória. Quando qualquer bloqueador neuromuscular é administrado, o profissional deve estar preparado para a perda das funções respiratórias e ter equipamentos disponíveis imediatamente para realizar ventilação assistida ou controlada. Nos casos de parada respiratória, a ventilação deve ser mantida com dispositivos externos, geralmente com um tubo endotraqueal. Até certo ponto, a paralisia por agentes não despolarizantes pode ser revertida com a administração de um anticolinesterásico (p. ex., neostigmina), geralmente associado a um fármaco antimuscarínico (p. ex., atropina) para prevenir as sequelas do excesso de estimulação do receptor muscarínico mediada pelo anticolinesterásico. Também é plausível o uso de um anticolinesterásico para reverter o bloqueio de fase 2 do suxametônio; no entanto com os fármacos não despolarizantes disponíveis cobrindo uma ampla gama de durações de ação, não deve haver necessidade para a exposição do paciente ao suxametônio por um tempo tão dilatado, a ponto de produzir um bloqueio fase 2.

Os efeitos arritmogênicos dos bloqueadores neuromusculares baseiam-se em sua capacidade de influenciar a transmissão autônoma nos gânglios e no coração. Entre os fármacos comumente utilizados, o pancurônio destaca-se por sua tendência a aumentar a frequência cardíaca. Por outro lado, a bradicardia transitória é uma característica conhecida do suxametônio, especialmente em crianças pequenas. Após uma segunda dose de suxametônio, a bradicardia torna-se mais pronunciada, tendo havido casos de assistolia; este efeito é reduzido por administração de atropina previamente ao suxametônio. Arritmias também podem resultar da tendência do suxametônio para causar hipercalemia, especialmente em queimados e pacientes com certas deficiências neuromusculares. Pode ocorrer morte súbita em crianças com distrofia muscular não diagnosticada. A hipotensão e as respostas à liberação de histamina provocada pelo fármaco foram revisadas anteriormente.

O suxametônio, como único bloqueador neuromuscular despolarizante em uso clínico, inicialmente estimula a contração muscular. A consequência comum são dores musculares, especialmente em pacientes ambulatoriais. Espasmos do masseter ocorrem em 1% das crianças e podem complicar a intubação endotraqueal. Em casos raros, espasmos do masseter podem ser um indicador precoce de hipertermia maligna, que é discutida na seção sobre o dantroleno.

Interações medicamentosas

Muitas classes de fármacos são capazes de interagir com os bloqueadores neuromusculares, seja de modo sinérgico, seja antagônico (Tabela 10-4). As seções a seguir descrevem as ações de fármacos possivelmente administrados em combinação com bloqueadores neuromusculares e seus efeitos sobre a atividade desses agentes.

Anticolinesterásicos. Pelo fato de bloquearem a hidrólise enzimática da ACh na placa motora, os inibidores da acetilcolinesterase aumentam a quantidade de transmissor disponível junto aos sítios receptores. Esses fármacos antagonizam o bloqueio produzido pelos bloqueadores não despolarizantes, que agem competindo com a ACh pela ocupação dos sítios de ligação do receptor. Quando administrados em conjunto com o suxametônio, seu

TABELA **10-4**

Efeito de Diversos Agentes na Profundidade do Bloqueio Produzido por Bloqueadores não Despolarizantes e pelo Suxametônio

AGENTE	BLOQUEADOR NÃO DESPOLARIZANTE	SUXAMETÔNIO
Bloqueador não despolarizante	+	–
Suxametônio	–, +	+
Anticolinesterásicos	–	+
Hexafluorênio	0*	+
Halotano, isoflurano	+	+
Aminoglicosídeos	+	+
Fenitoína, carbamazepina (uso de longo prazo)	–	0
Sais de magnésio	+	+

* Pode intensificar o bloqueio pelo mivacúrio.

+, Intensificação do bloqueio; —, reversão ou diminuição do bloqueio; *0*, nenhum efeito mais acentuado.

efeito é mais complexo; após um breve período de antagonismo, durante o qual o bloqueio é reduzido, eles agem intensificando o bloqueio neuromuscular despolarizante. Os organofosforados como o ecotiofato inibem a colinesterase plasmática e a acetilcolinesterase. A absorção sistêmica de organofosforados prolonga a ação da suxametônio e do mivacúrio e reduz o efeito dos bloqueadores não despolarizantes em geral. A colinesterase plasmática também é inibida pela neostigmina e pela piridostigmina, mas não pelo edrofônio.

A presença do suxametônio na circulação é prolongada pelo hexafluorênio, agente que inibe especificamente a pseudocolinesterase plasmática sem afetar a acetilcolinesterase da placa motora. Essa ação estende a duração do bloqueio neuromuscular do suxametônio, e presumivelmente também a do mivacúrio, fazendo com que as doses necessárias para obter o bloqueio sejam menores. Além de seu efeito inibitório sobre a colinesterase plasmática, o próprio hexafluorênio é um fraco bloqueador neuromuscular, podendo potencializar levemente o bloqueio induzido por outros bloqueadores não despolarizantes.

Sugamadex. O sugamadex[i] é um derivado γ-ciclodextrina desenvolvido para encapsular o rocurônio e reverter seu bloqueio neuromuscular.[14] A molécula de sugamadex assemelha-se a um cone truncado e oco com um interior hidrofóbico capaz de ligar bloqueadores esteroides como o rocurônio e um exterior hidrofílico que permite injeção intravenosa. Esteroides endógenos não possuem a porção amônio quaternário do rocurônio e são pouco reativos com o sugamadex. O vecurônio, que é expressivamente mais potente que o rocurônio, também é facilmente revertido apesar de sua baixa afinidade pelo sugamadex. A *U.S. Food and Drug Administration* decidiu não aprovar o sugamadex em agosto de 2008 por preocupações relacionadas com reações alérgicas. Estudos clínico de nível III foram liberados para prosseguir-se na avaliação da segurança do sugamadex.

Anestésicos gerais. Anestésicos que estabilizam membranas excitáveis, principalmente o éter e os anestésicos inalatórios halogenados, tendem a interagir positivamente com bloqueadores não despolarizantes. Quando o éter era usado na anestesia geral, as doses de tubocurarina tinham que ser reduzidas em 50% ou mais.[15] Redução similar é necessária para o isoflurano e o pancurônio, mas a interação com o sevoflurano e o vecurônio é mais modesta.

Antibióticos. Alguns antibióticos, como os aminoglicosídeos, reduzem a quantidade de ACh liberada pelo terminal do nervo motor em resposta a um potencial de ação, e aumentam o relaxamento muscular causado por bloqueadores neuromusculares não despolarizantes,[6,18] e o suxametônio também é potencializado. Outros antibióticos que podem reduzir as doses necessárias para bloqueio neuromuscular são as tetraciclinas, a clindamicina e as polimixinas.

Simpatomiméticos. As catecolaminas e outros agentes simpatomiméticos podem aumentar a quantidade de ACh liberada pelo neurônio motor e antagonizar o bloqueio produzido por bloqueadores não despolarizantes.

Lítio. Os sais de lítio, usados na profilaxia e no tratamento do transtorno bipolar, podem retardar o início do bloqueio neuromuscular causado pelo suxametônio, mas não o causado pelos bloqueadores competitivos. O lítio também intensifica o bloqueio pelo pancurônio mas não o da tubocurarina ou do suxametônio; por outro lado, esse fármaco prolonga o efeito do suxametônio e do pancurônio, mas não o da tubocurarina.

Agentes bloqueadores neuromusculares. Ocorre aumento do bloqueio quando da administração de um bloqueador neuromuscular não despolarizante a um paciente na vigência do mesmo fármaco, ou de um bloqueador não despolarizante distinto. Esse aumento geralmente é aditivo; no entanto, algumas combinações, como de um aminoesteroide com um benzilisoquinolínico, exibem efeitos supra-aditivos (potencialização).[23] Essa interação medicamentosa é usada clinicamente; pode administrar-se uma dose baixa "indutora" de um bloqueador não despolarizante para acelerar o início da ação da dose paralisante subsequente de outro.

A administração de uma segunda dose de suxametônio a um paciente já tratado com o fármaco pode aliviar o bloqueio por um breve intervalo, o que pode corresponder ao período de fasciculações transitórias que se segue à administração de qualquer dos fármacos despolarizantes. Contudo, o efeito final da segunda dose é aumento do bloqueio neuromuscular. Com administrações repetidas há ocorrência de certa taquifilaxia.

A combinação de bloqueadores neuromusculares despolarizantes e não despolarizantes é antagônica e possui pouco valor clínico. Faz-se uso desse antagonismo, no entanto, na administração de uma pequena dose de um bloqueador não despolarizante antes de paralisar o paciente com suxametônio. Nesse caso, o agente não despolarizante previne as fasciculações normalmente causadas pelo suxametônio. É também uma prática frequente usar o suxametônio para induzir um bloqueio rápido para intubação traqueal antes da produção de um efeito de longo prazo com um agente não despolarizante. A curta meia-vida do suxametônio previne efetivamente qualquer antagonismo entre os dois fármacos. A administração subsequente do fármaco não despolarizante geralmente dá evidências de bloqueio neuromuscular reforçado.

Aplicações em Odontologia

A prática odontológica tem poucas indicações para bloqueadores neuromusculares. Dentre as situações nas quais o uso desses fármacos pode ser apropriado estão as fraturas da mandíbula, quando o relaxamento muscular é necessário para permitir a manipulação dos fragmentos ósseos, e o trismo, quando não restar nenhum outro meio mais conservador de abertura da boca para procedimentos de diagnóstico e tratamento. Além disso, o suxametônio ou um bloqueador não despolarizante de ação relativamente curta pode ser utilizado para auxiliar na inserção de um tubo endotraqueal quando o uso de anestesia geral demandar intubação. O suxametônio deve estar sempre disponível para tratar laringospasmos não tratáveis por outros meios em qualquer consultório onde for utilizada anestesia geral.

Outros Agentes que Afetam a Transmissão Neuromuscular

Muitas substâncias, sintéticas e de origem biológica, agem afetando um ou mais processos envolvidos na transmissão neuromuscular normal. Alguns desses fármacos são utilizados no tratamento de várias condições de espasmos musculares incluindo os espasmos associados a acidente vascular encefálico, esclerose múltipla e paralisia cerebral. Tais fármacos são conhecidos como *espasmolíticos* ou *antiespasmódicos*. O diazepam, o baclofeno, a tizanidina e a ciclobenzaprina são discutidos no Capítulo 13.

Diazepam

O diazepam, um composto benzodiazepínico, facilita a inibição causada pelo ácido γ-aminobutírico (GABA) no SNC. Ele possui ação potencial no receptor $GABA_A$ e age em parte no nível da medula espinal, sendo eficaz no tratamento de todos os tipos de espasmos musculares. Sua principal limitação é a sedação observada em doses relaxantes.

Baclofeno

O baclofeno por via oral é um agonista eficaz do receptor $GABA_B$ pré-sináptico do SNC. Quando ativado, o receptor $GABA_B$ pré-sináptico causa redução na liberação de aminoácidos excitatórios (ou seja, glutamato) e um decréscimo correspondente no tônus da musculatura esquelética. Os pacientes relatam menos sedação com o baclofeno do que com o diazepam. Esse análogo do GABA é utilizado no alívio da espasticidade causada pela esclerose múltipla e por lesões traumáticas da medula espinal.

Tizanidina

A tizanidina é um estimulante do receptor α_2-adrenérgico similar à clonidina, que reduz a espasticidade muscular por ação inibitória

[i]Nota da Revisão Científica: Não disponível atualmente no Brasil.

no SNC, mas com menos hipotensão que a observada com a clonidina. Outros efeitos colaterais incluem sedação, astenia e boca seca.

Ciclobenzaprina

A ciclobenzaprina está relacionada com os antidepressivos tricíclicos. Ela é usada para o tratamento de curto prazo (2 a 3 semanas) de espasmos musculares associados a condições musculoesqueléticas. O mecanismo de ação da ciclobenzaprina parece ser o de aumentar a inibição noradrenérgica dos neurônios da medula espinal mediada pelo tronco cerebral. Os efeitos adversos incluem respostas atropínicas e efeitos produzidos pela inibição da recaptura de catecolaminas.

Hemicolínio

A maior parte da colina produzida pela hidrólise enzimática da ACh retorna ao terminal do neurônio motor por um sistema de transporte específico e é utilizada na síntese de novo transmissor. O hemicolínio bloqueia a recaptação neuronal da colina e assim interfere com a síntese da ACh, depletando o terminal nervoso dessa substância. O bloqueio resultante da transmissão neuromuscular é inicialmente gradual, mas acelera-se se a atividade no neurônio motor aumenta. Uma vez que o hemicolínio inibe o transporte da colina em todos os nervos colinérgicos periféricos, a transmissão em todas as sinapses e junções colinérgicas também é afetada. Atualmente, o hemicolínio não possui aplicações clínicas.

Toxina botulínica

A toxina produzida pelo *Clostridium botulinum* age no terminal nervoso motor impedindo a liberação de ACh em resposta à chegada de um potencial de ação axonal. A toxina interfere com o influxo do Ca^{2+} extracelular no terminal, o qual durante o potencial de ação é necessário para a liberação de ACh. A toxina botulínica afeta todos os nervos colinérgicos periféricos.

A toxina botulínica é usada em oftalmologia no tratamento do estrabismo e certos desvios oculares (tropias). Aplicada localmente, pode produzir paralisia de longa duração (semanas a meses) de um músculo extraocular que esteja contraindo-se excessivamente, com a expectativa de que, com a recuperação gradual da função, a adaptação do SNC mantenha a correção. A toxina também é utilizada para aliviar o blefarospasmo grave. Ela é injetada no músculo orbicular do olho, onde bloqueia as contrações espasmódicas por 3 meses. Outra forma sorológica distinta da toxina botulínica é utilizada em certos tipos de distonias da musculatura esquelética, como as distonias cervicais. Em aplicação cosmética, a toxina botulínica é utilizada para inibir a atividade de certos músculos faciais, como os da testa, cujas contrações causam enrugamento da pele.

α-bungarotoxina

Tanto a α-bungarotoxina, isolada do veneno de uma serpente tailandesa do gênero *Bungarus*, como uma neurotoxina semelhante, se não idêntica, do veneno da *Naja*, são capazes de ligar-se avidamente ao receptor colinérgico da placa motora. A toxina não causa despolarização da placa motora e seu efeito, apesar de essencialmente irreversível, é similar ao dos bloqueadores não despolarizantes. A capacidade da α-bungarotoxina marcada de ligar-se estequiometricamente aos receptores nicotínicos da musculatura esquelética possibilita a localização e contagem desses receptores; isso proporcionou uma técnica útil para a pesquisa em numerosas áreas, desde a supersensibilidade de desnervação até a miastenia grave.

Tetrodotoxina

A tetrodotoxina, encontrada em muitos tecidos do baiacu, ou fugu, impede a propagação de potenciais de ação em axônios periféricos e na musculatura esquelética por interferência na condutância de Na^+ ativada eletricamente. Outra substância de efeito similar sobre os canais de Na^+ é a saxitoxina, que é produzida por certas cepas de dinoflagelados e implicada na contaminação ocasional de mariscos que consomem esses organismos. O mecanismo de ação dessas toxinas é similar ao dos anestésicos locais, mas suas potências são um milhão de vezes maiores e agem por um dia ou mais após uma única exposição.

Dantroleno

O dantroleno (Fig. 10-5) é um agente que atua dentro da fibra muscular esquelética, e não na junção neuromuscular. Seu sítio de ação é o retículo sarcoplasmático, onde inibe a liberação do Ca^{2+}, induzida por despolarização, das cisternas do retículo sarcoplasmático para o citoplasma, interferindo, assim, no acoplamento excitação-contração. A principais aplicações terapêuticas do dantroleno são para alívio da espasticidade associada a distúrbios de motoneurônios superiores e para a profilaxia e tratamento da hipertermia maligna.[9]

O dantroleno alivia os movimentos espásticos, espasmos clônicos e a rigidez resultantes de acidente vascular encefálico ou paralisia cerebral; a espasticidade causada pela esclerose múltipla não responde tão bem, possivelmente porque as lesões dessa condição são mais disseminadas.[17] O dantroleno está altamente contraindicado na esclerose lateral amiotrófica porque a fraqueza muscular associada a essa condição, quando exacerbada pelo fármaco (ver adiante), pode causar dificuldade respiratória.[17]

A hipertermia maligna é uma condição transmitida geneticamente na qual há uma aparente redução do limiar de liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático na musculatura esquelética, frequentemente em decorrência de uma mutação no receptores de rianodina que forma o canal de liberação de Ca^{2+}.[11,13] Em condições normais, o Ca^{2+} é liberado do retículo sarcoplasmático em resposta a um potencial de ação do tipo tudo ou nada que se propaga pelo sistema tubular transverso. Uma vez que fisiologicamente não há despolarizações parciais, o limiar real para a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático não é importante. Entretanto, um bloqueador neuromuscular produz essa despolarização parcial na membrana da fibra muscular.

A suxametônio e os anestésicos gerais voláteis, como o isoflurano, que também podem baixar o limiar de liberação, podem desencadear uma crise de hipertermia maligna na qual a aumentada liberação de Ca^{2+} para o citoplasma do músculo causa contratura e uma enorme aceleração do metabolismo celular; esse último evento gera calor (a temperatura pode elevar-se em 1°C a cada 5 minutos e alcançar 43°C), dióxido de carbono (tensões arteriais acima de100 mm Hg) e ácido lático (pH do sangue arterial abaixo de 7,0). A hipertermia, a hipoxemia e a acidose causam edema muscular e lesões estruturais. Além disso, a hipertermia e a resposta reflexa simpática resultante aumentam de cinco a oito vezes o metabolismo cardíaco, e podem provocar arritmias. Antes do dantroleno, crises de hipertermia maligna eram frequentemente (70%) fatais. O dantroleno, ao bloquear o evento precipitante (a liberação de Ca^{2+} do retículo sarcoplasmático), é capaz de prevenir ou interromper uma crise de hipertermia maligna e reduziu a taxa de mortalidade para menos de 10%.

Os efeitos colaterais do dantroleno incluem fraqueza muscular e hepatotoxicidade. A fraqueza muscular, que é simplesmente uma extensão da ação terapêutica do fármaco, em geral não ocorre com as doses utilizadas para o tratamento de movimentos espásticos, apesar de doses altas o suficiente para produzir esse efeito sejam as eventualmente necessárias para a remissão dos sintomas. Doses de dantroleno que produzem fraqueza muscular são ocasionalmente utilizadas na profilaxia da hipertermia maligna antes de cirurgia em pacientes com histórico familiar dessa condição.

Já foram relatados vários graus de hepatotoxicidade em quase 1% dos pacientes em uso de dantroleno por 60 dias ou mais. A

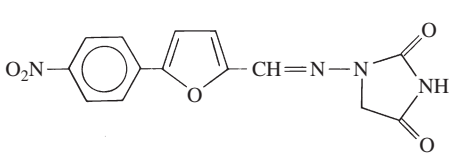


FIGURA **10-5** Fórmula estrutural do dantroleno.

FÁRMACOS COLINÉRGICOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Estimulantes ganglionares	Ver Tabela 10-1
Bloqueadores ganglionares	
Hexametônio[i]	
Mecamilamina[i]	
Trimetafana[i]	
Bloqueadores neuromusculares	
Não despolarizantes	
Atracúrio	Besitrac, Tracrium
Cisatracúrio	Nimbium, Tracur
Mivacúrio[i]	
Pancurônio	Pancuron
Rocurônio	Esmeron, Rocuron, Romeran
Tubocurarina[i]	
Vecurônio	Vecuron, Veronio
Despolarizantes	
Suxametônio	Succinil Colin, Succitrat
Outros agentes	
Baclofeno	Baclon, Lioresal
Toxina botulínica tipo A	Botox, Dysport, Prosigne
Toxina botulínica tipo B[i]	
Ciclobenzaprina	Cizax, Miosan, Mirtax
Dantroleno	Dantrolen
Diazepam	Ansilive, Compaz, Dienpax, Kiatrium, Valium
Hexafluorênio[i]	
Sugamadex[i]	
Tizanidina	Sirdalud

[i]Nota da Revisão Científica: Não disponível atualmente no Brasil.

função hepática deve ser monitorada durante tratamentos de longo prazo com esse fármaco,[17] devendo utilizar-se a mínima dose eficaz.

O dantroleno é eficaz quando administrado por via intravenosa ou oral; neste último caso, aproximadamente 20% são absorvidos, a maior parte no intestino delgado.[17] O metabolismo do dantroleno ocorre no fígado, em sua maior extensão por 5-hidroxilação da porção hidantoína.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atherton DP, Hunter JM: Clinical pharmacokinetics of the newer neuromuscular blocking drugs. *Clin Pharmacokinet* 36:169-189, 1999.
2. Basta SJ: Modulation of histamine release by neuromolecular blocking drugs. *Curr Opin Anaesthesiol* 5:512-566, 1992.
3. Basta SJ, Savarese JJ, Ali HA, et al: Clinical pharmacology of doxacurium chloride: a new long-acting nondepolarizing muscle relaxant. *Anesthesiology* 69:478-486, 1988.
4. Booij LHDJ: The history of neuromuscular blocking agents. *Curr Anaesth Crit Care* 11:27-33, 2000.
5. Crews KM, Johnson L, Nichols M: Patient management in a tobacco-cessation program in the dental practice. *Compend Contin Educ Dent* 15:1142-1155, 1994.
6. Enomoto K-I, Maeno T: Presynaptic effects of 4-aminopyridine and streptomycin on the neuromuscular junction. *Eur J Pharmacol* 76:1-8, 1981.
7. Faulds D, Clissold SP: Doxacurium: a review of its pharmacology and clinical potential in anaesthesia. *Drugs* 42:673-689, 1991.
8. Gibbins IL, Jobling P, Messenger JP, et al: Neuronal morphology and the synaptic organization of sympathetic ganglia. *J Auton Nerv Syst* 81:104-109, 2000.
9. Hopkins PM: Malignant hyperthermia: advances in clinical management and diagnosis. *Br J Anaesth* 85:118-128, 2000.
10. Hubbard JI: Microphysiology of vertebrate neuromuscular transmission. *Physiol Rev* 53:674-723, 1973.
11. Jurkat-Rott K, McCarthy T, Lehmann-Horn F: Genetics and pathogenesis of malignant hyperthermia. *Muscle Nerve* 23:4-17, 2000.
12. Kawai Y: Noradrenergic synaptic transmission in the superior cervical ganglion. *Kaibogaku Zasshi* 74:167-173, 1999.
13. MacLennan DH, Phillips MS: Malignant hyperthermia. *Science* 256:789-794, 1992.
14. Naguib M: Sugammadex: another milestone in clinical neuromuscular pharmacology. *Anesth Analg* 104:575-581, 2007.
15. Ngai SH: Action of general anesthetics in producing muscle relaxation: interaction of anesthetics with relaxants. In Katz RL, editor: *Muscle relaxants*, New York, 1975, American Elsevier.
16. Paul M, Kindler CH, Fokt RM, et al: The potency of new muscle relaxants on recombinant muscle-type acetylcholine receptors. *Anesth Analg* 94:597-603, 2002.
17. Pinder RM, Brogden RN, Speight TM, et al: Dantrolene sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity. *Drugs* 13:3-23, 1977.
18. Singh YN, Marshall IG, Harvey AL: The mechanisms of the muscle paralysing actions of antibiotics, and their interaction with neuromuscular blocking agents. *Rev Drug Metab Drug Interact* 3:129-153, 1980.
19. Sparr HJ, Beaufort TM, Fuchs-Buder T: Newer neuromuscular blocking drugs: how do they compare with established agents? *Drugs* 61:919-942, 2001.
20. Surgeon General: The health consequences of smoking: nicotine addiction, Office of Smoking and Health, Department of Health and Human Services Publication No. (CDC) 88-8406, Washington, DC, 1988, US Government Printing Office.
21. Suzuki T, Volle RL: Nicotinic, muscarinic, and adrenergic receptors in a parasympathetic ganglion. *J Pharmacol Exp Ther* 211:252-256, 1979.
22. Watkins J: Adverse reaction to neuromuscular blockers: frequency, investigation, and epidemiology. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 102:6-10, 1994.
23. Waud BE, Waud DR: Interaction among agents that block end-plate depolarization competitively. *Anesthesiology* 63:4-15, 1985.

BIBLIOGRAFIA

Bevan DR: Fifty years of muscle relaxants, *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 106:2-6, 1995.

Birmingham AT: Fifth WDM Paton Memorial Lecture, *Br J Pharmacol* 128:1685-1689, 1999.

Bowman WC: Pharmacology of neuromuscular function, ed 2, Boston, 1990, Butterworth.

Donati F, Bevan DR: Neuromuscular blocking agents. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors: *Clinical anesthesia*, ed 5, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins.

Naguib M, Lien CA: Pharmacology of muscle relaxants and their antagonists. In Miller RD, editor: *Miller's anesthesia*, ed 6, Philadelphia, 2005, Elsevier.

CAPÍTULO 11

*Introdução aos Fármacos que Atuam no Sistema Nervoso Central**

VAHN A. LEWIS

Os fármacos que alteram a função sináptica são propensos a ter impacto considerável sobre a atividade neuronal. A compreensão desses mecanismos fundamentais possibilita a análise das ações terapêuticas e dos perfis de efeitos colaterais de muitos dos fármacos que atuam no sistema nervoso central (SNC) — no cérebro e na medula espinal. O aluno interessado deve consultar as várias revisões excelentes nessa área.[23,30] A farmacologia de fármacos específicos que atuam no SNC é discutida em mais detalhes nos Capítulos 12 a 21 e no Capítulo 23.

PESQUISAS SOBRE O CÉREBRO

As pesquisas iniciais sobre as funções do sistema nervoso envolveram estudos comportamentais em organismos inteiros. A observação dos efeitos de lesões em determinadas regiões do sistema nervoso forneceu indícios da função de várias estruturas nervosas e cerebrais. O desenvolvimento do microscópio e seu uso produziram uma explosão de interesse pela anatomia e estrutura celular do cérebro normal e doente. Santiago Ramón y Cajal recebeu um Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina (1906) por seu uso do microscópio para estudar o cérebro.

Quando foram desenvolvidos amplificadores eletrônicos, tornou-se possível o estudo da ação elétrica coletiva de muitos neurônios (p. ex., com a eletroencefalografia ou registros de potenciais evocados por estímulos) e de neurônios individuais com registros elétricos extra- ou intracelulares. Com essas técnicas tornou-se possível compreender as propriedades elétricas de nervos e sinapses isoladamente e considerar como esses fenômenos relacionam-se com a atividade do organismo inteiro envolvido em vários tipos de comportamento. Hodgkin, Huxley e Eccles dividiram o Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1963 por seu trabalho sobre potenciais de ação e conexões sinápticas.

Usando essas técnicas, fisiologistas, químicos e farmacologistas começaram a investigar a natureza química da neurotransmissão e as funções cerebrais. Os químicos produziram agonistas novos que foram utilizados pelos fisiologistas e farmacologistas para obter informações adicionais sobre o funcionamento do cérebro. Com esses estudos, exploraram-se as bases da neurotransmissão química e sua regulação. A bioquímica do cérebro vem sendo gradualmente revelada. O Prêmio Nobel de Fisiologia ou Medicina em 1970 foi concedido a Katz, von Euler e Axelrod por suas descobertas na área da neurotransmissão química.

Nas últimas duas décadas, o ritmo de descobertas acelerou-se consideravelmente. Experimentos que antes levavam anos podem agora, com frequência, ser realizados em dias. As técnicas de genômica possibilitam que dezenas de milhares de reações bioquímicas sejam estudadas simultaneamente. Um avanço importante foi a reação em cadeia de polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR) por Mullis na empresa Cetus Corp. Mullis dividiu o Prêmio Nobel de Química em 1993 por sua participação na invenção. A invenção do microarranjo de genes é outra tecnologia importante nesse aspecto.[32] Os dados desses experimentos são analisados com o uso de computadores e não manualmente. Essas técnicas estão começando a revelar como as redes de genes, aminoácidos, proteínas, lipídeos, açúcares e outras substâncias químicas interagem para mediar as diversas funções do cérebro. Um estudo genômico de tecido de um paciente com epilepsia revelou que as convulsões estavam associadas à liberação de glutamato em excesso dos astrócitos.[27]

Futuras pesquisas sobre o cérebro podem revelar que muitos distúrbios cerebrais crônicos são decorrentes de inflamação ou de degradação dos tecidos, e não de desregulação de um neurotransmissor em particular. Essa hipótese parece ser verdadeira no caso de esquizofrenia e doença de Alzheimer.[32,37] Em 2008, o Prêmio Nobel de Química foi concedido a Shimomura, Chalfie e Tsien pelo desenvolvimento da técnica da proteína fluorescente verde, que facilitou a compreensão das modificações genéticas em tecidos densos como o cérebro. Outras técnicas aplicáveis à pesquisa do cérebro estão em contínuo desenvolvimento.

O SNC integra informações sensoriais dos ambientes externo e interno; mantém a homeostasia por meio de atividades motoras e secretórias, tanto viscerais como somáticas; e gera memória, pensamentos e emoções. Muitas doenças comuns têm suas origens em disfunções do SNC, como a doença de Alzheimer, epilepsia, acidente vascular encefálico, ansiedade, psicoses, transtornos de movimento, deficiência mental e algumas formas de dor crônica. Além disso, os efeitos terapêuticos ou colaterais de muitos fármacos resultam de alterações na atividade do SNC. Aproximadamente 20% dos medicamentos mais prescritos têm seus principais locais de ação no âmbito do SNC (p. ex., analgésicos opioides, benzodiazepínicos como o alprazolam, antidepressivos como a sertralina e a fluoxetina, e hipnóticos como o zolpidem) e é praticamente certo que todo profissional de Odontologia realizará tratamento dentário em pacientes que usam esses fármacos. Este capítulo estuda a organização anatômica, celular e bioquímica do SNC a partir da perspectiva das ações de fármacos no SNC. A Tabela 11-1 lista os fármacos representativos que agem no SNC para produzir seus efeitos terapêuticos.

ORGANIZAÇÃO ANATÔMICA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Estão disponíveis vários textos excelentes, com descrições abrangentes sobre a estrutura organizacional e a farmacologia do SNC.[13,23,30,31]

*O autor expressa seus agradecimentos aos Drs. Kenneth M. Hargreaves, Douglass L. Jackson e Mark T. Roszkowski por suas contribuições em edições anteriores deste capítulo.

TABELA **11-1**

Ações de Fármacos Selecionados no Sistema Nervoso Central

CLASSE FARMACOLÓGICA	EXEMPLO DE FÁRMACO	PRINCIPAL LOCAL DE AÇÃO*	MECANISMO†	EFEITO FARMACOLÓGICO
Fármacos Comumente Usados em Odontologia				
Opioides	Morfina	Córtex profundo, SCP, bulbo, medula espinal, pele	Inibição pré-sináptica	Analgesia
Benzodiazepínicos	Diazepam	Sistema límbico, córtex cerebral	Potencialização do GABA	Redução da ansiedade, sedação
Anestésicos locais	Lidocaína	Não seletivo	Bloqueio de canais de Na^+	Convulsões, anestesia
Outros Fármacos Comumente Usados				
Anti-hipertensivos	Clonidina	Bulbo	Estimulação de receptores α_2-adrenérgicos	Redução da atividade simpática
Anestésicos inalatórios	Isoflurano	Formação reticular	Bloqueio de canais iônicos	Anestesia geral
Agentes antiparkinsonianos	Levodopa	Gânglios da base	Aumento da síntese de dopamina	Redução dos sintomas motores
Antipsicóticos	Haloperidol	Sistema límbico, formação reticular	Antagonismo de receptores da dopamina	Controle da esquizofrenia

*Vários desses fármacos têm mais de um local de ação no sistema nervoso central.
†Os fármacos podem ter diferentes mecanismos por meio da ativação de múltiplos receptores (ver texto).
GABA, ácido γ-aminobutírico; SCP, substância cinzenta periaquedutal.

Esta seção analisa apenas os elementos estruturais essenciais do SNC mais pertinentes para a compreensão das ações e efeitos de fármacos.

Córtex Cerebral

Anatomia

O córtex cerebral é constituído por dois hemisférios com profundos sulcos em dobras denominados *giros*. O extenso dobramento do córtex cerebral aumenta a sua área de superfície. As principais divisões do córtex são o córtex motor (que inicia e coordena a atividade muscular somática); o córtex somatossensorial (que processa as informações sensoriais); as áreas de associação/integração frontal, parietal e temporal, e as áreas visual e auditiva. Exames de imagem mais recentes chamaram a atenção para estruturas corticais mais profundas, como o giro do cíngulo, o córtex da linha média (a face do córtex entre os dois hemisférios), a ínsula e o córtex opercular (imerso atrás do sulco lateral). Algumas dessas áreas são importantes para sensações de dor e prazer. Em seu conjunto, as regiões corticais estão envolvidas com o movimento voluntário e a integração sensorial, a consciência, o pensamento abstrato, a memória e a aprendizagem.

Uma característica essencial da organização do córtex cerebral é seu arranjo como uma série de colunas densamente concentradas de células interligadas. A organização colunar do córtex cerebral é, provavelmente, um fator importante na integração da atividade neural. Cada coluna tem aproximadamente 0,5 a 1 mm de diâmetro e inclui 10.000 a 50.000 neurônios interconectados. Os clássicos estudos de Penfield e Rasmussen[40] determinaram a representação somática da superfície do corpo humano no córtex sensorial (o "homúnculo sensorial"). Esses estudos indicaram que cerca de 75% do córtex sensorial processa impulsos aferentes das estruturas orofaciais, como lábios, mandíbula, língua e dentes. Esse processamento cerebral predominante da sensação orofacial pode contribuir para a ansiedade aversiva que muitos pacientes manifestam durante o curso do atendimento odontológico.

Farmacologia

Os fármacos que alteram a atividade cortical cerebral compreendem anestésicos gerais, ansiolíticos, sedativos hipnóticos, anticonvulsivantes, antidepressivos e antipsicóticos. Conforme detalhado mais adiante (e em capítulos posteriores), os sítios de ação e os mecanismos bioquímicos exatos para muitos desses medicamentos ainda não estão completamente elucidados. No entanto, a consequência clínica de uma redução na atividade cortical é, em geral, sedação ou inconsciência. A administração do anestésico inalatório halotano reduz a atividade cerebral no córtex frontal, durante a indução da anestesia geral.[14] Os opioides produzem analgesia, em parte por ligação ao cíngulo e córtex insular, que têm participação no registro das qualidades aversivas dos estímulos.[5]

Sistema Límbico

Anatomia

Outro componente organizacional importante do SNC é o sistema límbico. É composto de amígdala, septo, hipocampo, hipotálamo, lobos olfatórios, gânglios da base e porções do tálamo. Essas estruturas interrelacionadas atuam coordenando as sensações afetivas (ou seja, emocionais) com as funções motoras, viscerais e endócrinas. Muitas dessas estruturas estão em conexão recíproca com o córtex cerebral, algumas delas organizando-se em alças. Tais alças integram as funções de diferentes partes do cérebro, mas também podem participar de doenças cerebrais quando os distúrbios desenvolvem-se ao longo da alça. Essas alças podem estar envolvidas com a doença de Parkinson e o abuso de drogas. Além disso, muitas funções comportamentais atribuídas ao sistema límbico estão funcionalmente ligadas à formação reticular. A hiperestimulação da amígdala tem sido associada a ataques de pânico.[41] O hipotálamo é essencial para a função endócrina, mas também é um importante regulador de funções cíclicas, como vigília e sono, e de função ovulatória mensal e ciclos mais longos, como a hibernação anual em animais. O estudo desses fenômenos periódicos é denominado *cronobiologia*.

Farmacologia

Muitos fármacos atuam, em parte, modificando a atividade do sistema límbico. Os benzodiazepínicos agem em diversos locais discretos nesse sistema, potencializando os efeitos do neurotransmissor ácido γ-aminobutírico (GABA), o que produz redução de ansiedade e desenvolvimento de sedação (Tabela 11-1).[50] Os benzodiazepínicos também reduzem a atividade convulsiva. Os ligandos endógenos do receptor para benzodiazepínicos podem estar envolvidos na patogenia da epilepsia, pois os pacientes com epilepsia apresentam uma significativa redução dos receptores de benzodiazepínicos no córtex e no sistema límbico.[46] Se adminis-

trados em excesso, anestésicos locais como a lidocaína e o antibiótico penicilina podem induzir atividade convulsiva.

A principal hipótese para algumas formas de disfunção mental (p. ex., esquizofrenia) propõe um excesso de atividade dopaminérgica. Alguns fármacos antipsicóticos são antagonistas dos receptores de dopamina, e acredita-se que atuem em vários locais no sistema límbico e na formação reticular. A consequência clínica do bloqueio dos receptores dopaminérgicos nesses pacientes é a melhora do comportamento psicótico. A doença de Parkinson está associada a uma redução crônica da atividade dopaminérgica no complexo dos gânglios da base.[55] Essa doença costuma ser tratada por meio da administração de fármacos como a levodopa (L-dihidroxifenilalanina, o aminoácido precursor da dopamina), que aumenta a atividade da dopamina. Esse é um importante neurotransmissor no circuito de recompensa do cérebro localizado nos gânglios da base e tem papel no desenvolvimento de dependência a cocaína e anfetaminas e, indiretamente, a outras drogas.[12,19]

Muitos fármacos têm sítios de ação no hipotálamo e em estruturas correlacionadas. Os estrógenos presentes em muitas formulações de anovulatórios agem em parte por inibição da liberação de hormônios hipotalâmicos (hormônio liberador de gonadotrofinas, hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante), impedindo assim a ovulação. Além disso, a diurese induzida pelo álcool é resultado da inibição da liberação do hormônio antidiurético (também conhecido como vasopressina). O diabetes insípido é a doença clínica causada pela redução crônica da liberação ou da atividade do hormônio antidiurético.

Mesencéfalo e Tronco Cerebral

Anatomia

As regiões do mesencéfalo e do tronco cerebral consistem em mesencéfalo, ponte, bulbo, sistema reticular ativador e a maior parte dos núcleos dos nervos cranianos, incluindo os núcleos do trigêmeo. Essa região processa informações sensoriais provenientes das vísceras, coordena os sistemas viscerais (ou seja, cardiovascular, pulmonar e gastrintestinal) e integra vários reflexos (p. ex., deglutição e vômitos). Além disso, o sistema reticular de ativação está implicado na manutenção do estado de alerta e no desenvolvimento do sono. Lesões em pequenas áreas do tronco cerebral podem ser letais caso haja interferência no controle cardiovascular ou respiratório. O sistema reticular ativador é sensível a muitos fármacos, incluindo a maioria dos depressores do SNC.[7]

Farmacologia

Vários medicamentos têm seus principais locais de ação no mesencéfalo e em estruturas do tronco cerebral. Opioides como a morfina produzem analgesia em parte por ativação de receptores opioides localizados na substância cinzenta periaquedutal, *locus ceruleus* e núcleo magno da rafe. Além disso, o fármaco anti-hipertensivo clonidina é um agonista α_2-adrenérgico cujo efeito terapêutico é em parte resultante da estimulação de receptores α_2-adrenérgicos na medula oblonga.

Nem todos os efeitos de fármacos no SNC são considerados terapêuticos. A êmese induzida por opioides é causada pela ativação de receptores localizados na zona do gatilho quimiorreceptora do bulbo. Esse efeito colateral é especialmente importante em pacientes ambulatoriais, cujo caminhar aumenta a atividade do sistema vestibular. Essa interação entre efeito do fármaco e imergência neural constitui a base racional para instruir os pacientes com dor aguda sob tratamento com analgésicos opioides a evitarem movimentos excessivos, de modo a minimizar náuseas e vômitos.

Medula Espinal

A medula espinal está envolvida no processamento e na modulação da informação sensorial geral (p. ex., tato, calor, frio, pressão e dor), atividade motora somática e reflexos esqueléticos e viscerais. Acredita-se que numerosos fármacos ativem mecanismos da medula espinal. Os opioides produzem analgesia em parte por estimulação de receptores localizados no corno dorsal da medula. (Um sítio de ação análogo para inibição opioide da dor trigeminal envolve a interação com receptores localizados no corno dorsal do bulbo, como mencionado no Cap. 20.) Esse local de ação é a base para a administração de opioides por meio de cateteres epidurais para produzir analgesia espinal. Além disso, a administração epidural de anestésicos locais como a bupivacaína é muito utilizada para a produção de anestesia regional em procedimentos cirúrgicos e obstétricos. Estudos mais recentes sugerem que os fármacos anti-inflamatórios não esteroidais produzem analgesia após injeção intratecal, sugerindo que esses fármacos têm tanto locais de ação centrais como periféricos.

Barreira Hematoencefálica

O SNC está isolado do restante do organismo pela barreira hematoencefálica. As células endoteliais do sistema capilar cerebral são modificadas por numerosas junções oclusivas (*tight junctions*) e são envolvidas por extensos processos astrocíticos perivasculares. Essas modificações impedem a livre difusão de muitas substâncias para o sistema nervoso central. A lipossolubilidade é um fator essencial na determinação das ações de muitos fármacos no SNC. Fármacos que são altamente lipofílicos (p. ex., tiopental, diazepam, nicotina e heroína) atravessam a barreira hematoencefálica com facilidade e têm um rápido início de ação. Em contrapartida, fármacos hidrofílicos (p. ex., dopamina e alguns antibióticos) são amplamente excluídos pela barreira hematoencefálica, minimizando seus efeitos terapêuticos no SNC. Muitos fármacos são "relativamente" excluídos do cérebro, o que significa que seu início de ação pode ser retardado, mas subsequentemente causam efeitos significativos no SNC. A morfina é relativamente excluída do cérebro e atinge o efeito máximo cerca de 1 hora após a administração.

Existem alguns buracos ou "janelas" na barreira hematoencefálica. Um desses locais fica próximo da área postrema. Essa área fica próxima do centro do vômito, e fármacos ou outras substâncias químicas no sangue podem passar rapidamente para o centro e produzir náuseas e vômitos. Outras "janelas" incluem o órgão subfornical e o *organum vasculosum* da lâmina terminal.

As proteínas transportadoras podem acelerar o movimento de algumas moléculas para dentro ou para fora do cérebro. O tratamento da doença de Parkinson é um exemplo. A levodopa (que é hidrofílica) é transferida para o cérebro por um sistema de transporte de aminoácidos através da barreira hematoencefálica.

A barreira hematoencefálica não se encontra completamente desenvolvida no momento do nascimento, e muitos fármacos administrados a recém-nascidos atingem maiores concentrações no SNC do que em crianças mais velhas ou em adultos.[29] Muitas outras condições podem produzir uma falha temporária da barreira hematoencefálica, o que pode aumentar a penetração dos fármacos como morfina e antibióticos no cérebro. Algumas dessas condições incluem hipertensão, inflamação, hipercapnia, estresse osmótico, esclerose múltipla e hipertermia.

Imagens do Cérebro

A avaliação da função cerebral na saúde e na doença é importante para a compreensão e o tratamento de vários distúrbios do sistema nervoso. As primeiras técnicas para avaliar distúrbios cerebrais incluíam imagens radiográficas da cabeça e monitoramento da atividade elétrica sobre o couro cabeludo por meio de eletroencefalografia. A visualização da tomografia computadorizada do interior do crânio tornou-se viável com o advento de computadores potentes e baratos. McCormick, que ganhou reconhecimento pelo desenvolvimento de algoritmos matemáticos para reconstrução de imagens do cérebro nos anos 1960, dividiu o Prêmio Nobel de 1979 de Fisiologia ou Medicina com Hounsfield, que desenvolveu uma prática máquina de tomografia computadorizada (TC), que usou para estudar o cérebro. A TC permitiu que o interior da cabeça fosse representado em tons de cinza, que representam basicamente as estruturas cefálicas internas. Ventrículos edemaciados ou hematomas evidenciam-se facilmente.

A reconstrução tomográfica foi posteriormente estendida a outras formas de energia detectável. Substâncias químicas marcadas com isótopos emissores de pósitrons podem ser visualizadas com base na geometria da radiação emitida, o que possibilita o cálculo do ponto de origem. Essa técnica é conhecida como tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography*,

PET); uma variante menos dispendiosa é a tomografia computadorizada por emissão de fóton único (*single-photon emitted computed tomography*, SPECT). Grande parte da energia do cérebro é consumida pelas bombas de Na^+, K^+-ATPase que mantêm o potencial de membrana. O monitoramento da glicose, oxigênio ou trifosfato de adenosina (ATP) possibilita a avaliação funcional da atividade cerebral.[49] Em seus primórdios, o exame de PET funcional usava fluorodesoxiglicose para acompanhar o consumo de glicose.[4] A marcação de compostos que se ligam seletivamente a proteínas conhecidas, como o transportador de captação de dopamina, possibilitou a visualização de seus sítios de ligação no cérebro.[55] Na doença de Parkinson, essas técnicas apresentam uma perda de captação de dopamina nos gânglios da base. Embora esses resultados fossem animadores, eles também eram limitados a imagens imprecisas.

A transmissão cerebral de outro tipo de radiação, as ondas de rádio, pode ser induzida colocando o cérebro sob ação de um ímã potente que faz com que os núcleos dos átomos fiquem alinhados. Quando se aplica um sinal de radiofrequência de sondagem, os núcleos passam para um estado energizado e, quando o sinal de rádio é desligado, os núcleos retornam para um estado de menor energia e emitem radiação de radiofrequência que pode ser localizada com maior precisão do que com as técnicas anteriores. Essa técnica de imagem é conhecida como ressonância magnética (RM). A RM traz informações adicionais sobre o ambiente da molécula que libera a radiação, podendo fazer a distinção entre água, oxigênio e tecidos adiposos. Um refinamento adicional dessa técnica é conhecido como ressonância magnética funcional. Com esta última, pode representar-se a função do tecido (o trabalho neural). Uma técnica popular de ressonância magnética funcional é a RM funcional dependente do nível de oxigenação do sangue (*blood oxygenation level dependent*, BOLD). A BOLD detecta os níveis de saturação de oxigênio em regiões do cérebro que variam de acordo com a atividade local. Outra aplicação do sinal de RM é a imagem do tensor de difusão (*diffusion tensor imaging*, DTI), com a qual é possível mapear as vias nervosas dentro do cérebro vivo. Essa técnica utiliza as restrições de movimento das moléculas de água em neurônios longos e delgados, e pode ser usada para determinar se houve lesão em tratos nervosos.

Atualmente, a RM funcional e a DTI são, em princípio, técnicas experimentais, mas é provável que encontrem aplicações clínicas.[33] Um problema dessas técnicas é a resolução temporal; são necessários alguns segundos para obterem-se informações suficientes para uma imagem. A magnetoencefalografia é uma técnica nova com resolução temporal de 2 ms e pode ser útil quando são necessárias técnicas mais rápidas.

Características Estruturais do Neurônio

Os neurônios são tipicamente compostos de três regiões principais: o soma, ou corpo celular; os dendritos, projeções que fundamentalmente recebem impulsos sinápticos de outros neurônios; e o axônio, que transmite as informações do corpo celular para outros neurônios. De modo similar a outras células do organismo, o soma contém o núcleo e o complexo (ou aparelho) de Golgi. As várias vesículas e proteínas necessárias para a célula são sintetizadas primariamente no corpo celular e distribuídas a outras partes da célula por processos de transporte. Uma região crítica do neurônio é o cone de implantação, a junção entre o corpo da célula e o axônio. Essa região (segmento inicial) é rica em canais de Na^+ dependentes de voltagem e é o local em que a despolarização do potencial de ação tem início. A extremidade terminal do axônio pode conter arborizações axonais denominadas *telodendros*. Essa região determina a extensão pela qual as informações enviadas pelo axônio disseminam-se (colateralizam-se) à medida que o sinal atinge o seu alvo.

A comunicação dentro do SNC incorpora codificação digital e analógica.[13,30] A codificação digital consiste na frequência das despolarizações dos potenciais de ação que percorrem a membrana plasmática do axônio. Os potenciais axonais são denominados *tudo ou nada*, o que significa que, quando o limiar para o disparo de um potencial de ação é atingido, a célula gera um potencial de ação completo, cuja voltagem máxima é compatível com sua trajetória pelo axônio. A intervenção farmacológica principal para esse tipo de codificação do sinal é o uso de fármacos que bloqueiam canais iônicos, impedindo a iniciação e condução dos potenciais de ação. Um exemplo simples é o bloqueio de canais de Na^+ por anestésicos locais; esse efeito no SNC é o fundamento de muitos dos efeitos tóxicos desses fármacos (p. ex., sedação, convulsões).

Tipicamente, os axônios contêm canais iônicos dependentes de voltagem. Tais canais são necessários para uma camada do neurônio transportar um potencial de ação, um sinal elétrico autorregenerante. Os potenciais de ação regenerantes possibilitam que o neurônio envie informações por longas distâncias sem perdas. O nervo ciático projeta-se desde a medula espinal até a ponta dos dedos dos pés, uma distância que é igual a milhares de diâmetros axônicos. Os axônios podem ser não mielinizados ou mielinizados. Os não mielinizados atuam como um pavio em combustão; o sinal é transmitido de uma região da membrana para a próxima por meio do potencial de uma região ativa que excede o limiar para "despolarização" da próxima, fazendo com que esta produza seu próprio potencial de ação. Este é um processo de condução relativamente lento. Os axônios mielinizados têm regiões da membrana do nervo cobertas por camadas lipídicas que funcionam como isolantes elétricos. Entre as placas mielinizadas há os nódulos (ou nodos) de Ranvier, que são pequenos espaços de membrana nervosa expostas, enriquecidas com canais iônicos dependentes de voltagem. Nos neurônios mielinizados, o potencial de ação "salta" ao longo do axônio (condução saltatória) pulando as regiões mielinizadas mas despolarizando os nódulos. Esse movimento produz uma taxa mais rápida de condução nervosa e economiza energia necessária para repolarizar a membrana do nervo.

No SNC, os dendritos geralmente não possuem os componentes necessários para produzir potenciais de ação. Essas regiões da célula conduzem informações por meio de potenciais analógicos (ou passivos). Os sinais analógicos são voltagens desenvolvidas na membrana do nervo que se disseminam pela membrana, como se ela fosse um cabo com vazamento que segue a lei de Ohm. Tipicamente, esses sinais são grandes perto de sua fonte, mas diminuem exponencialmente com o distanciamento da fonte do estímulo elétrico. Para dendritos, a fonte do estímulo elétrico são fundamentalmente as conexões sinápticas. Os sinais analógicos nos dendritos podem combinar-se de modo somatório, de maneira que a onda de voltagem que atinge o segmento inicial seja um valor integrado de todos os sinais aplicados aos dendritos.

As regiões de membrana neuronal ativas e passivas estão distribuídas de acordo com as necessidades funcionais, e não com a estrutura do neurônio. Os neurônios típicos no SNC incluem as células piramidais do córtex ou cerebelo. Esses neurônios têm grandes arborizações dendríticas que recebem impulsos axônicos de muitas outras células. A informação integrada na árvore dendrítica é conduzida por potenciais passivos ao corpo celular e à proeminência axônica. Quando esses potenciais atingem um limiar de despolarização, o cone de implantação despolariza-se e o potencial de ação rapidamente conduz o sinal ao longo do axônio até o telodendro, induzindo a liberação de neurotransmissores das terminações nervosas pré-sinápticas.

Na maioria dos casos, o odontólogo estará preocupado com os neurônios aferentes sensoriais primários. Aqui a estrutura é bastante diferente. Essas células são denominadas *células bipolares* ou *células pseudobipolares*. A parte do neurônio que conduz a informação a partir do tecido inervado até o SNC é o axônio; o corpo celular é deslocado do axônio em projeção por um pedúnculo curto no gânglio da raiz dorsal ou trigeminal e não é essencial para a integração de informações. Em vez disso, a informação é conduzida diretamente a partir da periferia até o corno dorsal da medula espinal. Para esses nervos sensoriais, o neurônio é especializado para a transferência de sinais da periferia para a medula espinal com mínima oportunidade para integração ou intercomunicações (*crosstalk*).

O corpo celular é a principal fonte de organelas e moléculas transmissoras exigidas pelos neurônios. Canais iônicos e outras moléculas essenciais precisam ser transportados a partir do corpo celular para outras partes da célula por processos de transporte. O processo de transporte no neurônio é análogo a um trenzinho

de brinquedo. Filamentos ou microtúbulos (p. ex., tubulina, actina) nas células atuam como trilhos em miniatura. Moléculas semelhantes às proteínas do músculo agem como locomotivas minúsculas chamadas *cinesinas*. Organelas ou suas subunidades são fixadas às cinesinas e são puxadas ao longo dos trilhos usando ATP como fonte de energia. Por um processo semelhante, a parte periférica do nervo também pode enviar a carga de volta para o núcleo. O retorno de materiais da terminação nervosa para o núcleo (transporte retrógrado) emprega uma locomotiva distinta (proteínas dineínas).

Não característico de um neurônio piramidal no cérebro, o neurônio aferente primário libera compostos biologicamente ativos em ambas as extremidades da célula, ou seja – dentro do tronco cerebral, mas também nos locais de imergência sensorial.[43] No tronco cerebral, essas substâncias químicas (glutamato, substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina) são consideradas neurotransmissores. No entanto, elas também são transportadas para o local de uma lesão, e medeiam inflamação e quimiotaxia de células inflamatórias. Da mesma maneira, o potencial receptor transitório receptor vaniloide 1, um canal iônico inespecífico que medeia a dor em queimação associada a pimentas fortes,[54] está presente nos gânglios da raiz dorsal e é transportado para a terminação nervosa periférica e a medula espinal.[26]

O uso de anestésicos locais auxilia no alívio da dor, reduzindo a liberação de mediadores pró-inflamatórios e substâncias químicas mediadoras de hiperalgesia. As neurotrofinas (p. ex., o fator de crescimento do nervo e o fator neurotrófico derivado do cérebro) são sintetizadas na pele e em macrófagos, onde se ligam a receptores na extremidade dérmica do nervo periférico. Esse complexo receptor-neurotrofina é envolvido pela terminação nervosa e o complexo é transportado retrogradamente para o corpo da célula, onde o complexo modula a transcrição de DNA.[21,44] O fator de crescimento do nervo promove hiperalgesia aguda (aumento da dor), mas depois de um retardo, estimula o corpo celular a produzir canais iônicos, substância P (um mediador de dor) e receptores opioides (redutores da dor),[36] com alguns aumentos que continuam por vários dias. Para que essa resposta ocorra, as neurotrofinas precisam ser transportadas para o núcleo, os elementos celulares têm de ser sintetizados e os elementos devem ser transportados de volta para o nervo periférico, gerando o retardo. Quando esses mecanismos são ativados, podem continuar por vários períodos; não é incomum que haja durações da ordem de dias.

Esses sistemas de transporte são significativos em muitas doenças que o dentista pode encontrar. Na nevralgia compressiva do trigêmeo, o fluxo de organelas ao longo dos nervos é obstruído, o que pode causar acúmulo de elementos celulares no ponto de constrição; estes são denominados neuromas e podem produzir dor espontânea em função da presença do aumentado número de canais iônicos. Acredita-se que o vírus do herpes também seja transportado a partir da pele periférica retrogradamente para o corpo da célula neuronal, onde se aloja. Mais tarde, frequentemente em associação a algum fator estressante, o vírus floresce, sendo, em seguida, transportado em sentido anterógrado para a pele.[16] Na dor neuropática, os potenciais de ação contribuem para a indução de canais de Ca^{2+} $\alpha_2\delta$ no corpo celular, que são transportados para outras regiões da célula e estão associados à mediação da dor.[10] As proteínas associadas aos microtúbulos são de interesse considerável em alguns distúrbios cerebrais graves, como a doença de Alzheimer. A proteína tau é uma proteína de ligação cruzada entre microfilamentos que é encontrada em placas nos cérebros desses pacientes.[3]

Glia

No cérebro, a glia (que compreende oligodendróglia, astróglia [ou seja, astrócitos] e micróglia) participa de muitas funções, incluindo mielinização, regulação de várias substâncias químicas, como K^+ e neurotransmissores, regulação da função imunológica, suporte da barreira hematoencefálica e facilitação das conexões entre as células nervosas e seu suprimento sanguíneo. Um exemplo específico da função da glia no cérebro é a regulação da glutamina, do glutamato e do GABA. A glutamina é o precursor do neurotransmissor glutamato e este, por sua vez, é o precursor do neurotransmissor GABA, e os astrócitos regulam as concentrações desses compostos.[48] A perturbação dessa função pode estar implicada na epilepsia.

Suprimento Sanguíneo do Cérebro

Outro componente importante do cérebro é seu suprimento sanguíneo. Sem ele, a função do cérebro seria rapidamente perdida. Os acidentes vasculares encefálicos, que comprometem o suprimento normal de sangue para o cérebro, podem produzir isquemia, inflamação, cicatrização, morte celular e perda da função dos tecidos afetados. Suspeita-se que até mesmo microacidentes vasculares podem acumular-se, produzir inflamações e afinal contribuir para distúrbios neurológicos.[28,30] Tais microacidentes podem resultar de infecções e lesões cefálicas. Verificou-se que fármacos hipolipidemiantes (p. ex., inibidores da HMG-CoA redutase) reduzem a incidência de doença de Alzheimer e doença de Parkinson, sugerindo, assim, que essas morbidades possam ser em parte decorrentes de defeitos crônicos do fluxo sanguíneo.[39,52]

ORGANIZAÇÃO SINÁPTICA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Codificação das Informações

Na sinapse (Fig. 11-1), os produtos químicos difusíveis contidos nas vesículas sinápticas são liberados a partir do neurônio pré-sináptico para ativarem os receptores localizados no neurônio pós-sináptico. Dado que pode ser liberado um número variável de vesículas, ocorre uma resposta variável (ou analógica) na membrana pós-sináptica. Fatores que alteram o número de vesículas liberadas incluem a frequência das despolarizações do potencial de ação que chegam à membrana pré-sináptica, o seu potencial de membrana preexistente e seu estado metabólico. Os receptores pré-sinápticos podem aumentar ou inibir a liberação de neurotransmissores. Não é incomum que um neurônio libere vários transmissores, como peptídeos, aminoácidos e outros. Pós-sinapticamente, há uma confluência de transmissores que determinam a resposta. Foi proposto que numerosos transmissores atuam no sentido inverso (ou seja, do lado pós-sináptico de volta para os neurônios pré-sinápticos). Alguns candidatos que funcionam "em reverso" são óxido nítrico e anandamida (um canabinoide endógeno).

Além de sinais mediados quimicamente, é possível haver sinalização elétrica direta entre neurônios e glia (p. ex., por meio de junções de hiato),[51] mas essa forma de comunicação geralmente tem menor importância em farmacoterapêutica. As conexões elétricas podem influir na ação de fármacos que modificam o sono de movimentos rápidos do olho (sono REM, *rapid eye movement sleep*) e a vigília, como anestésicos ou modafinila.[6,20] Atualmente ainda são incompletos os conhecimentos sobre as relações entre a função neuronal e a função da glia.

A comunicação química entre neurônios é adequada para mediação de sinais inibitórios ou excitatórios, e possibilita um processamento neuronal flexível em resposta a ambientes que estão em constante mudança. Outra qualidade importante de transmissão química é o potencial de amplificação do sinal de uma única célula pré-sináptica para numerosos neurônios pós-sinápticos, graças às extensas conexões sinápticas axonais colaterais.

Em contraste com o pequeno número de fármacos que modulam a codificação neuronal digital, uma série de fármacos modulam a codificação analógica. A maioria dos fármacos de ação central, com mecanismo de ação conhecido, parecem atuar fundamentalmente por alteração da atividade sináptica. Essa lista compreende a maioria dos agonistas e antagonistas de receptores, inibidores de enzimas catabólicas e fármacos que alteram a recaptura de neurotransmissores. Antes de explorar as ações farmacológicas dos fármacos de ação central, é importante compreender o sistema fisiológico de comunicação química entre neurônios, incluindo neurotransmissores e sua síntese, liberação para o espaço extracelular, ações sobre as células-alvo e término dos efeitos.

As sinapses assumem várias formas. A sinapse típica é descrita como uma pequena tumefação na extremidade de um axônio (um "botão") que se aproxima das estruturas celulares pós-sinápticas, ricas em receptores. Os componentes pré- e pós-sinápticos são

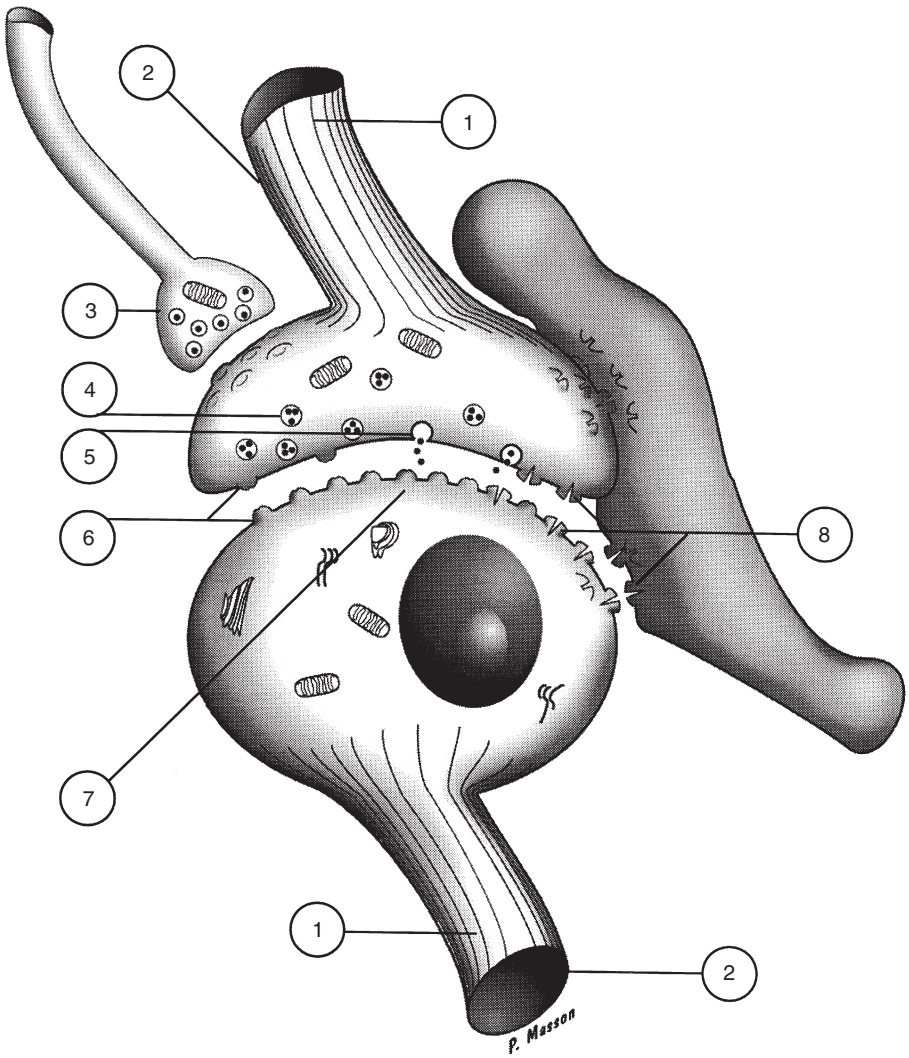


FIGURA **11-1** Principais elementos envolvidos na comunicação sináptica, incluindo vários locais para ação de fármacos. *1*, Os microtúbulos estão envolvidos no transporte de proteínas que são sintetizadas no corpo celular; fármacos como a colchicina podem interromper o transporte microtubular. *2*, O potencial de membrana neuronal é normalmente negativo com relação à superfície extracelular. A despolarização é a principal forma de comunicação digital e pode ser bloqueada por anestésicos locais. *3*, Processos neuronais pré-sinápticos podem inibir ou facilitar a atividade dos neurônios pré-sinápticos. Muitos fármacos, como os opioides, podem agir em parte por meio de inibição pré-sináptica. *4*, A síntese ou o armazenamento de neurotransmissores podem ser alterados por numerosos fármacos (p. ex., a levodopa, que atua como precursor de dopamina). *5*, A secreção de neurotransmissores é o principal componente de sinalização analógica. Fármacos como as anfetaminas aumentam agudamente a liberação de noradrenalina a partir de uma fonte citoplasmática. *6*, Pode haver receptores nas membranas pré- e pós-sinápticas, e eles podem ser afetados por agonistas ou antagonistas. *7*, Mecanismos de transdução de sinal medeiam os eventos do receptor e podem ser classificados como de natureza metabotrópica ou ionotrópica. Fármacos como as metilxantinas (p. ex., cafeína) podem inibir a fosfodiesterase e consequentemente aumentar as concentrações intracelulares de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico. *8*, Os neurotransmissores são inativados seja por mecanismos metabólicos ou pela captura em neurônios ou na glia. Os fármacos podem alterar a atividade sináptica por inibição da recaptura (p. ex., os antidepressivos tricíclicos inibem a recaptura de norepinefrina e 5-hidroxitriptamina) ou por inibição da degradação (p. ex., a fisostigmina, que bloqueia o metabolismo da acetilcolina pela acetilcolinesterase).

axônios sobre dendritos. Sabe-se da existência de todas as combinações de sinapses entre axônios, corpos celulares de neurônios (os somas) e dendritos (p. ex., axo-axônicas, dendro-dendríticas, axo-somáticas).

Para muitas bioaminas transmissoras, o nervo pré-sináptico tem a aparência de um colar de contas, sendo que as vesículas sinápticas são observadas nas esferas. O tecido receptor não fica próximo dos pontos de liberação do transmissor. Essas sinapses são descritas como *en passant* ("de passagem") e parecem ser especializadas em alterar a função de uma região de neurônios, em vez de uma célula específica. Uma sinapse mais recentemente descrita é observada em alguns receptores sensoriais (retina e aparelho auditivo) e é descrita como uma sinapse em fita. A terminação nervosa pré-sináptica tem muitas vesículas sinápticas alinhadas como em uma "fita" que parece regular a sua liberação. Essas sinapses são tidas como especializadas na produção de liberação prolongada e tônica do transmissor.[56]

Características Organizacionais da Sinapse

A Figura 11-1 mostra uma representação esquemática da comunicação química. Pelo fato de o corpo celular do neurônio conter todas as organelas intracelulares necessárias para síntese de proteínas (núcleo, ribossomos, retículo endoplasmático e complexo de Golgi), o transporte microtubular desempenha um papel importante no transporte das proteínas recém-sintetizadas (p. ex., enzimas, neuropeptídeos e receptores) até às terminações nervosas. Fármacos que bloqueiam o transporte microtubular, como a colchicina, poderiam ser relevantes na inibição da função neuronal, mas esse efeito está principalmente associado a efeitos farmacológicos adversos. A alteração pré-juncional da atividade sináptica é uma importante forma de processamento de

sinais neuronais. Modificando o potencial de membrana, os terminais pré-sinápticos podem inibir ou facilitar a atividade sináptica. Acredita-se que os opioides e canabinoides atuem, pelo menos em parte, por meio de um mecanismo pré-sináptico. A ativação de receptores opioides reduz a liberação do neurotransmissor na sinapse. Outros locais para manipulação farmacológica incluem a síntese, liberação, ação e inativação de diversos neurotransmissores. Esses mecanismos são considerados mais detalhadamente na seção seguinte.

ORGANIZAÇÃO BIOQUÍMICA DO SISTEMA NERVOSO CENTRAL

Neurotransmissores

Vários critérios devem ser preenchidos para que uma substância seja considerada um neurotransmissor.[13,30] A substância deve ser sintetizada no nervo pré-sináptico, armazenada em vesículas sinápticas, liberada por estimulação do nervo, e rapidamente inativada. Além disso, a aplicação exógena da substância deve mimetizar as ações do transmissor endógeno. Algumas estimativas dão conta que cerca de 100 substâncias têm esses critérios parcial ou totalmente preenchidos. Tais agentes podem ser classificados, com base em sua estrutura química, como aminoácidos, compostos orgânicos pequenos, grandes complexos orgânicos, hormônios, lipídeos, pequenos peptídeos e gases. No SNC, as principais classes de substâncias químicas envolvidas na sinalização neuronal são representadas por acetilcolina, monoaminas, aminoácidos, peptídeos, purinas, ácidos graxos e hormônios. A Tabela 11-2 traz uma relação de neurotransmissores centrais e subtipos importantes de receptores.

Acetilcolina

Desde a descoberta de que a acetilcolina atua como neurotransmissor periférico, um considerável corpo de pesquisas elucidou seu papel como um neurotransmissor central. Neurônios motores inferiores são colinérgicos, assim como outros neurônios em circuitos locais no córtex cerebral, sistema límbico e tálamo. Identifica-

TABELA **11-2**

Transmissores Importantes do Sistema Nervoso Central, seus Receptores e Características de Sinalização

TRANSMISSOR	SUBTIPO(S) DE RECEPTOR	MECANISMO DE SINALIZAÇÃO	MECANISMO EFETOR	COMENTÁRIOS
Acetilcolina	Nicotínico (músculo, ganglionar, SNC)	Ionotrópico	Condutâncias $Na^+\uparrow$, $K^+\uparrow$	Pentâmero heterotrópico
	Muscarínico (M_1, M_3, M_5)	Proteína G_q	PLC-IP_3-DAG e condutância $K^+\downarrow$	
	Muscarínico (M_2, M_4)	Proteína G_i	Condutâncias $K^+\uparrow$, $Ca^{2+}\downarrow$	
Canabinoides: anandamida, 2AG	CB_1, CB_2	Proteína $G_{i/o}$	↓AMPc e condutâncias $K^+\downarrow$, $Ca^{2+}\downarrow$	Pré-sináptica, local de ação da *marijuana*
Dopamina	D_1, D_5	Proteína G_S	↑AMPc	
	D_2, D_3, D_4	Proteína $G_{i/o}$	↑AMPc, condutância $K^+\uparrow$	
Norepinefrina	α_1	Proteína G_q	PLC-IP_3-DAG, Ca^{2+}	
	α_2	Proteína G_i	↓AMPc	Principalmente pré-sináptica
	β_1	Proteína G_s	↑AMPc	
GABA	$GABA_A$	Canal iônico	Condutância $Cl^-\uparrow$	Pentâmero heterotrópico
	$GABA_B$	Proteína $G_{i/o}$	Condutâncias* $K^+\uparrow$, $Ca^{2+}\downarrow$	
Glutamato-aspartato	NMDA	Canal iônico	Condutâncias ↑K^+, ↑Na^+, ↑Ca^{++}	Heterotetrâmero (composto de duas subunidades NR_1 e duas NR_2) ativado alostericamente (Gli-Glut)
	AMPA	Canal iônico	Condutâncias $K^+\uparrow$, $Na^+\uparrow$	Receptor heterotetramérico
	m-$GluR_1$, m-$GluR_5$	Proteína G_q	Condutâncias $K^+\uparrow$, $Na^+\uparrow$	
	m-$GluR_{2-4}$, m-$GluR_{6-8}$	$G_{i/o}$	Redução da liberação de glutamato	Pré-sináptico
Glicina	GlyR	Canal iônico	Condutância $Cl^-\uparrow$	Pentâmero heterotrópico
Óxido nítrico	Guanilato ciclase	GMPc	Proteína quinase G	Pré-sináptico
Peptídeos opioides	μ, δ, κ, NOP (ou ORL 1)	$G_{i/o}$	Muitos	Possivelmente heterodímeros; pré-sinápticos e pós-sinápticos
Prostanoides (p. ex., prostaglandinas)	DP_1, DP_2, EP_{1-4}, FP, IP, TP	G_S, G_i, G_q, G_q, G_s, G_q	Variado	
5-HT (serotonina)	5-HT_{1A-F}	Proteína $G_{i/o}$	↓AMPc e condutância $K^+\uparrow$	5-HT_{1B} é pré-sináptico
	5-HT_{2A-C}	Proteína $G_{q/11}$	Condutância $K^+\downarrow$	
	5-HT_3	Canal iônico	Condutâncias $Na^+\uparrow$, $K^+\uparrow$	Pentâmero heterotrópico
	5-HT_4, 5-HT_6, 5-HT_7	Proteína G_s	↑ AMPc	
	5-HT_5	Proteína $G_{i/o}$	↓AMPc	

*As respostas variam conforme o tecido.

Não foram citados a purina e vários neurotransmissores peptídicos e seus receptores. Os receptores de acetilcolina e norepinefrina são discutidos extensamente nos Capítulos 5 a 10. Outras classes de receptores são discutidas em capítulos subsequentes. Nem todos os subtipos de receptor estão listados.

2AG, 2-araquidonoilglicerol; *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *AMPA*, propionato de α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol; AMPc, 3'-5'-monofosfato de adenosina cíclico; *GABA*, ácido γ-aminobutírico; *Glut*, glutamato; *Gly*, glicina; *NMDA*, N-metil-D-aspartato; *PLC-IP$_3$-DAG*, fosfolipase C—inositol trisfosfato—diacilglicerol.

ram-se subtipos de receptores nicotínicos neuronais e muscarínicos no sistema nervoso central. Acredita-se que a acetilcolina modula os estados de vigília e sonho, a respiração, a atividade motora, a dor, vertigens, e a memória. Muitos antagonistas colinérgicos têm efeitos importantes no SNC, como sedação, amnésia e alucinações. Empregam-se fármacos antimuscarínicos como coadjuvantes no tratamento da doença de Parkinson ou em tratamento da cinetose (doença do movimento). O anticolinesterásico fisostigmina é útil no tratamento de determinadas reações de delírio agudo. Vários outros anticolinesterásicos (como donepezil, tacrina e rivastigmina) foram aprovados para melhorar a memória nas fases iniciais da doença de Alzheimer.

Monoaminas

As monoaminas, também conhecidas como aminas biogênicas, constituem uma classe importante de neurotransmissores. Membros primários dessa classe são a dopamina, norepinefrina, epinefrina, 5-hidroxitriptamina (5-HT) e histamina. A dopamina é um neurotransmissor importante do SNC, que atua nas áreas de controle motor, comportamento, vigília, sono, humor e percepção. A dopamina constitui mais de 50% do conteúdo total de catecolaminas do SNC. A importância desse neurotransmissor também é indicada pelo seu papel crítico em doenças debilitantes do SNC como a doença de Parkinson, doença de Huntington e esquizofrenia. A destruição seletiva de neurônios dopaminérgicos nigroestriatais pelo composto MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina), um subproduto da fabricação de opioides ilícitos, produz uma síndrome semelhante ao Parkinson em indivíduos dependentes (Cap. 15).[25]

A norepinefrina é a próxima catecolamina mais comum (cerca de 30% do total das catecolaminas no SNC) e é um neurotransmissor dos neurônios do tronco cerebral no *locus coeruleus*, com projeções para o córtex, o cerebelo e a medula espinal. Além disso, a norepinefrina é o neurotransmissor dos neurônios pós-ganglionares do sistema nervoso simpático. A norepinefrina presumivelmente modula os transtornos afetivos, a aprendizagem, a recompensa, o sono e a percepção da dor.

Em contraste com a dopamina e a norepinefrina, as concentrações de epinefrina no SNC são muito baixas (em torno de 5% a 17% do conteúdo de norepinefrina) e estão localizadas principalmente nos corpos celulares da formação reticular. A exata função da epinefrina no SNC ainda é um campo sob intensa investigação.

Os neurônios que contêm 5-HT são encontrados principalmente nas proximidades dos núcleos da linha média da rafe do tronco cerebral e se projetam para o córtex, o cerebelo e a medula espinal. A 5-HT é considerada um modulador do sono e da vigília, da dor e de estados afetivos. Evidências neuroquímicas também revelam a presença de outra monoamina, a histamina, no hipotálamo e em sítios ligantes de histamina em várias regiões do cérebro, e acredita-se que ela medeia a vigília, o controle de peso e a atenção. O bloqueio desses sítios de ligação é tido como a causa da sonolência experimentada por muitas pessoas que usam anti-histamínicos como a difenidramina e a hidroxizina.

Aminoácidos

Outra classe importante de neurotransmissores é a dos aminoácidos.[18,23] Dado que essas substâncias são componentes integrantes do metabolismo intermediário geral e estão presentes em vários tipos de células, as pesquisas sobre sua função neurotransmissora têm encontrado dificuldades. Não obstante, muitos estudos atualmente sugerem que os aminoácidos são quantitativamente os principais neurotransmissores no SNC. Esses compostos podem ser divididos entre os que são excitatórios, capazes de despolarizar neurônios (ácido glutâmico, ácido aspártico, ácido cisteico e ácido homocisteico), e os inibitórios, capazes de hiperpolarizar neurônios (GABA, glicina, taurina e β-alanina).

Demonstrou-se que o glutamato, encontrado em altas concentrações no cérebro, apresenta efeitos excitatórios potentes. As evidências atuais indicam a possibilidade de esse aminoácido excitatório ter influência sobre memória, percepção sensorial, neurônios motores superiores e lesão neuronal excitatória. Estudos realizados em animais de experimentação sugerem que os antagonistas de receptores de glutamato podem oferecer proteção contra a morte neuronal e podem ter potencial terapêutico para reduzir lesões neuronais em vítimas de acidente vascular encefálico, pacientes com doença de Parkinson e pacientes com doença de Alzheimer.

Os fármacos que agem no SNC, como a cetamina (um anestésico dissociativo), reconhecidamente afetam a neurotransmissão glutamatérgica por meio da ligação a um sítio do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) e de bloqueio do fluxo de Ca^{2+} por meio do canal do receptor. O receptor NMDA requer que dois transmissores o ativem simultaneamente: a glicina e o glutamato devem ligar-se para que o receptor seja ativado. Isso é denominado *ligação alostérica*. Uma segunda propriedade interessante do receptor NMDA é que a membrana do nervo já deve estar parcialmente despolarizada para ativá-lo. Quando a despolarização alcança nível suficiente, o íon Mg^{2+} é expelido, abrindo o canal para trânsito de íons, especialmente Ca^{2+}. Além disso, existem numerosos locais de ligação moduladores para outros agentes (poliaminas). O receptor NMDA parece ser essencial para a aprendizagem e a memória, e participa do fenômeno de potencialização a longo prazo. O receptor de glutamato AMPA (propionato de α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol) também responde ao glutamato com despolarização, mas esses receptores atuam mais como canais iônicos típicos, como os receptores nicotínicos, por meio dos quais o Na^+ e o K^+ fluem pela membrana. Existem também alguns receptores de glutamato metabotrópicos.

Acredita-se que o GABA e a glicina sejam os principais neurotransmissores inibitórios do SNC. O GABA é encontrado em altas concentrações no cérebro de mamíferos e na medula espinal. Quando esse mediador liga-se ao receptor $GABA_A$, o resultado é hiperpolarização do neurônio pós-sináptico, mediada pelo influxo de Cl^-. Os medicamentos ansiolíticos, como os benzodiazepínicos, provavelmente funcionam como facilitadores alostéricos de transmissão GABAérgica no SNC. A existência de sítios de ligação alostéricos sugere a existência de moléculas endógenas que podem modular esse receptor. Vários outros compostos também podem ligar-se a esse local e alguns desses agentes são conhecidos como *agonistas inversos* (β-carbolinas, inibidor de ligação ao diazepam) – os quais reduzem a condutância de Cl^- e podem induzir convulsões. A alopregnanolona (um metabólito da progesterona) liga-se a um outro sítio do canal iônico de Cl^- e especula-se que esse esteroide pode estar envolvido nos efeitos colaterais aumentados dos benzodiazepínicos que são observados em mulheres jovens.

A glicina parece ter funções principalmente na medula espinal, no tronco cerebral inferior e talvez na retina. Encontram-se altas concentrações de glicina no corno anterior da medula espinal, produzindo um efeito de retroalimentação (*feedback*) inibitório sobre os interneurônios e neurônios motores nessa região. As convulsões induzidas pela administração de estricnina parecem dever-se à inibição dos receptores da glicina. O álcool, os barbitúricos e alguns anestésicos facilitam a condutância de Cl^- estimulada por GABA, mas esses fármacos também inibem as condutâncias iônicas estimuladas por AMPA, por glutamato e por acetilcolina.[24]

Neuropeptídeos

Muitos peptídeos farmacologicamente ativos têm sido encontrados em neurônios e são capazes de provocar estimulação e inibição quando aplicados a tecidos-alvo. Muitos neuropeptídeos são classificados em famílias distintas que compartilham uma sequência de aminoácidos comum. Os peptídeos opioides constituem um importante exemplo. Essa família de neuropeptídeos inclui endomorfinas, endorfinas, encefalinas e dinorfinas. Com exceção das endomorfinas, os membros dessa família com atividade opioide contêm a sequência de aminoácidos tirosina-glicina-glicina-fenilalanina (Tir-Gli-Gli-Fen).[9]

Os peptídeos diferem dos neurotransmissores de baixo peso molecular em vários aspectos. A principal diferença está em sua síntese. Em contraste com os transmissores de baixo peso molecular, que podem ser sintetizados em vários locais dentro do neurônio por enzimas citoplasmáticas, os peptídeos dependem de mecanismos concentrados no corpo da célula (p. ex., transcrição, translação, processamento pós-translacional). O processamento

pós-translacional envolve a clivagem da proteína precursora em peptídeos menores. Uma única molécula precursora pode dar origem a várias cópias do peptídeo ativo (p. ex., pró-encefalina) ou mesmo vários peptídeos ativos diferentes (p. ex., pro-opiomelanocortina).[1] Além disso, o precursor pode sofrer clivagens alternativas em diferentes tecidos, nos quais o precursor pode ser clivado em pontos diferentes da molécula, originando peptídeos completamente diferentes, com funções totalmente não correlacionadas. Essa resposta é específica do tecido e conduzida por enzimas de clivagem diferentes.

Os peptídeos neuroativos saem do complexo de Golgi em vesículas de secreção que também contêm enzimas capazes de converter peptídeos em sua forma ativa final. Essas vesículas são transportadas para o terminal nervoso por meio de mecanismos de transporte axonal e são liberadas em resposta a potenciais de ação. É comum o fenômeno de colocalização de neurotransmissores como aminoácidos, monoaminas ou acetilcolina com neuropeptídeos e ATP, sendo que cada agente exerce um efeito ligeiramente diferente no tecido-alvo, desde que existam receptores para cada mediador.

Purinas

O ATP, encontrado nos nervos purinérgicos ou colocalizado com catecolaminas ou acetilcolina, pode agir como um neurotransmissor e pode modular os efeitos de outros neurotransmissores. A adenosina também parece atuar como um neurotransmissor inibitório e seus receptores são bloqueados pelo estimulante cafeína.

Ácidos graxos

As prostaglandinas são formadas no SNC a partir de lipídeos celulares pelas enzimas fosfolipase A_2 e ciclo-oxigenase. Tal como na periferia, as prostaglandinas são, em geral, sintetizadas em associação à inflamação. As prostaglandinas agem modificando várias reações celulares por meio de sistemas receptores acoplados à proteína G.[57] Os receptores de canabinoides (os receptores que medeiam as ações da cannabis [*marijuana*, maconha]) são ativados por moléculas endógenas relacionadas com lipídeos (anandamida e 2-araquidonoilglicerol). A maioria dos receptores CB1 (canabinoides encefálicos) está localizada pré-sinapticamente. Para esse sistema em particular, parece que o receptor pós-sináptico está ligado à liberação do agonista, que modula a função do neurônio pré-sináptico.[47] As pesquisas sugerem que pode haver interações entre esses dois ácidos graxos, sendo a anandamida um substrato para a ciclo-oxigenase produzir agonistas canabinoides modificados.[45]

Gases

Vários gases sintetizados endogenamente parecem influenciar a neurotransmissão e outras funções cerebrais. O mais bem estudado é o óxido nítrico, que é sintetizado pela óxido nítrico sintase a partir da L-arginina. Essa síntese é iniciada pós-sinapticamente após um neurotransmissor como o glutamato ou a acetilcolina induzir correntes de Ca^{2+} na célula pós-sináptica. O óxido nítrico gerado difunde-se para o neurônio pré-sináptico onde se modula a ação do monofosfato de guanosina cíclico, alterando, assim, a liberação de neurotransmissores.[17] A óxido nítrico sintase é encontrada em neurônios, frequentemente em coexistência com GABA. Essa enzima pode ser identificada no cérebro e na vasculatura por meio de técnicas imuno-histoquímicas. Ela já está presente em fases precoces do desenvolvimento e pode exercer alguma influência na diferenciação dos tecidos. Mais tarde, é encontrada em importantes estruturas cerebrais como cerebelo, hipocampo, gânglios da base e prosencéfalo basal.[22] Há certo grau de preocupação pelo fato de, por sua capacidade de formar peroxinitritos reativos, poder contribuir para várias doenças, como aterosclerose, doença de Parkinson e envelhecimento cerebral.[11,35] Outros gases, como o monóxido de carbono[15] e o sulfeto de hidrogênio,[42] podem atuar ocasionalmente como neurotransmissores.

Hormônios

Hormônios como o hormônio tireoideano, os glicocorticoides, a testosterona e os estrógenos podem produzir efeitos colaterais comportamentais. Encontram-se receptores para esses hormônios no cérebro. Geralmente pensa-se que os hormônios agem por meio de uma ação genômica, ou seja, ligação a um receptor intracelular e, em seguida, alteração da transcrição do DNA (geralmente em muitos sítios do DNA). No entanto, verificou-se que alguns hormônios também apresentam ações imediatas ou não genômicas. Um exemplo é o metabólito da progesterona, a alopregnanolona, que se liga ao receptor GABA do canal de Cl^- produzindo sedação.[8]

LIBERAÇÃO DO NEUROTRANSMISSOR

A liberação do neurotransmissor a partir do neurônio é mediada por potenciais de membrana. A despolarização da membrana ativa canais de Na^+ dependentes de voltagem, possibilitando o influxo de Na^+ para a célula pré-sináptica. A despolarização resultante do terminal pré-sináptico ativa canais de Ca^{2+} dependentes de voltagem que existem em maior abundância no terminal nervoso. Essa corrente de Ca^{2+} é conhecida como potencial secretor, e inicia mecanismos que levam à liberação do transmissor do neurônio pré-sináptico durante a despolarização da membrana.[30] A repolarização do terminal nervoso ocorre à medida que os canais de Na^+ passam para o estado inativado e os canais de K^+ abrem-se, levando a um efluxo de K^+ para fora da célula pré-sináptica.

As pesquisas indicam que há uma aglomeração de vesículas sinápticas no terminal nervoso. O número de vesículas nesse local do neurônio é muito maior do que em outras áreas da célula. As vesículas agregam-se próximo a áreas de espessamento da membrana pré-sináptica conhecidas como barras densas. Essa região da terminação nervosa é denominada *zona ativa*, pois é o local onde o neurotransmissor é liberado das vesículas sinápticas por exocitose. Em resposta a um potencial de ação, as vesículas sinápticas fundem-se com a membrana pré-sináptica, liberando seu conteúdo no espaço extracelular da sinapse. A mecânica real da liberação do neurotransmissor ocorre em fases. As vesículas sinápticas primeiramente devem ancorar-se na membrana plasmática. Após a ancoragem, ocorre uma reação de indução (*priming*), que prepara a vesícula para fundir-se com a membrana plasmática quando um potencial de ação atingir o terminal. Com a chegada do potencial de ação e o subsequente aumento de Ca^{2+} no terminal, a vesícula funde-se com a membrana plasmática e libera seu conteúdo na sinapse. Os eventos que conduzem à fusão das vesículas sinápticas com a membrana plasmática ocorrem muito rapidamente (em uma fração de milissegundo) e dependem da presença do influxo de Ca^{2+}. Alterações na duração do potencial de ação e no padrão de disparo dos potenciais de ação podem alterar a quantidade de Ca^{2+} intracelular e podem afetar o número e o tipo de vesículas liberadas, desencadeadas pelo Ca^{2+}.

Muitas proteínas importantes estão envolvidas no processo de ancoragem e fusão das vesículas. Três delas, a sinaptobrevina, a sintaxina e a SNAP-25, são parte integrante do processo e coletivamente denominadas *complexo SNARE*, que é necessário para a fusão da membrana e a exocitose.[34,53] Três outras proteínas desempenham papéis essenciais no processo: proteína SM, complexina e a sensora de Ca^{2+} sinaptotagmina.[53] Numerosas proteínas regulatórias, incluindo Rab GTPases, foram implicadas no mecanismo da exocitose. O processo descrito anteriormente é representativo do mecanismo de liberação de neurotransmissores das pequenas vesículas claras que contêm primariamente neurotransmissores de baixo peso molecular. Acredita-se que as vesículas maiores de núcleo denso, que contêm as monoaminas e os peptídeos, liberam seu conteúdo por mecanismos essencialmente semelhantes, também dependentes de influxo de Ca^{2+}. Além disso, alguns dos neurônios que liberam monoaminas e peptídeos não possuem zonas ativas, e as substâncias transmissoras são liberadas em sítios não especializados da membrana pré-sináptica.

Uma consequência desse mecanismo é que a membrana pré-sináptica torna-se gradualmente maior por causa das membranas das vesículas adicionadas. Há um processo de sequestro do excesso de membrana pré-sináptica que engolfa (ou seja, pinocita) a membrana e materiais do espaço extracelular (moléculas ou vírus).

LIGAÇÃO AO RECEPTOR E TRANSDUÇÃO DE SINAL

Os vários tipos de receptores de neurotransmissores, hormônios e fármacos que atuam sobre o SNC são discutidos no contexto mais amplo da farmacologia geral dos receptores no Capítulo 1. A Tabela 11-2 identifica vários neurotransmissores e receptores que são exclusivamente ou intimamente associados ao SNC.

Muitos dos receptores podem ser classificados como canais iônicos e sua ação é denominada *ionotrópica*. Esses receptores tendem a produzir uma resposta imediata. Todos eles são formados a partir de subunidades proteicas, que frequentemente ocorrem em múltiplas isoformas. Os receptores $GABA_A$ são pentâmeros. As possibilidades de composição do pentâmero compreendem seis isoformas da subunidade α, quatro da β, uma da δ, quatro da γ, uma da ε, uma da π e três da ρ, em potencialmente milhares de combinações. Embora esses muitos tipos de receptor ainda não tenham sido observados, sugere-se a probabilidade de existência de muitas variantes.[38] Algumas variantes do receptor $GABA_A$ são observadas em crianças e em pacientes epilépticos.

Os receptores metabotrópicos acoplados à proteína G tendem a produzir efeitos de duração mais prolongada do que os dos receptores ionotrópicos. Não é incomum que um único transmissor combine-se com receptores ionotrópicos e metabotrópicos de modo a produzir uma ação imediata e outra mais prolongada na célula. Consulte o Capítulo 5 para informações detalhadas sobre os eventos que se seguem à estimulação dos receptores ligados a proteínas G.

A ligação do agonista a receptores ligados a G_s desencadeia uma sequência de eventos. Ocorre estimulação da adenilil ciclase e geração de AMP cíclico (o segundo mensageiro). O AMP cíclico estimula a atividade da proteína quinase A, que pode fosforilar muitas proteínas. Um dos produtos de fosforilação pela proteína quinase A é a forma fosforilada da proteína de ligação a um elemento de resposta ao AMP cíclico (CREB-PO_4). Essa fosforilação capacita o CREB a modular a transcrição do DNA, semelhante à operação de um receptor intracelular. Por meio dessas vias metabólicas intermediárias, um neurotransmissor pode alterar a atividade imediata da célula por meio de canais iônicos, a sensibilidade da célula por meio de fosforilação e a função de longo prazo da célula por meio de alteração da síntese de proteínas. Vias como essas fornecem uma perspectiva sobre os mecanismos de ocorrência de tolerância ou sensibilização a fármacos.

TÉRMINO DOS EFEITOS DO NEUROTRANSMISSOR

A cessação do sinal do neurotransmissor é importante para o funcionamento eficiente do processo de sinalização. Se o neurotransmissor permanecesse na sinapse e continuasse a ligar-se ao seu receptor, novos sinais não poderiam passar. A exposição contínua ao neurotransmissor provocaria também fenômenos de dessensibilização ou infrarregulação (*downregulation*) do receptor. Três mecanismos estão envolvidos no término do sinal: captura do neurotransmissor de volta para o neurônio pré-sináptico, degradação enzimática do neurotransmissor e difusão para fora da sinapse.

Recaptura[i]

A recaptura do neurotransmissor para a célula pré-sináptica é um mecanismo importante para o término dos efeitos de muitos transmissores. A existência de sistemas de captação de alta afinidade foi demonstrada para norepinefrina (transportador de norepinefrina NET), dopamina (transportador DAT), GABA (transportador GAT), 5-HT (transportador 5-HTT), glicina (transportador GlyT) e glutamato (transportadores de aminoácidos excitatórios EAAT1, EAAT2 e EAAT3). Esses mecanismos de captação são seletivos para neurotransmissores específicos e dependem das proteínas carreadoras ou transportadoras que atravessam a membrana plasmática. Os transportadores dependem da troca de íons (principalmente Na^+) ou da hidrólise de ATP para acionar o sistema. Muitos antidepressivos atuam inibindo a captura de neurotransmissores como a norepinefrina e a 5-HT, deixando uma maior concentração do transmissor na sinapse e prolongando sua duração de ação.

O bloqueio dos mecanismos de captura também é responsável pelos efeitos observados com a administração de cocaína. A cocaína é um potente inibidor da captura de norepinefrina e dopamina na fenda sináptica. O aumento da transmissão dopaminérgica na região do núcleo acumbente (*nucleus accumbens*) do cérebro foi vinculado à euforia produzida pela cocaína. Um aumento semelhante nas concentrações sinápticas de norepinefrina durante longos períodos redunda em vários efeitos colaterais cardiovasculares observados com o abuso de cocaína, como arritmia e hipertensão arterial. Fica evidente, assim, o perigo da administração de catecolaminas exógenas a um indivíduo intoxicado com cocaína.

Degradação Enzimática

A degradação enzimática é um método eficiente para encerrar o efeito de neurotransmissores como a acetilcolina e o ATP. As enzimas envolvidas no metabolismo desses transmissores são encontradas principalmente na face extracelular da membrana plasmática do neurônio pós-sináptico. A degradação da acetilcolina pela acetilcolinesterase na superfície celular na fenda sináptica é um exemplo típico da regulação dos efeitos do transmissor. Na clínica, empregam-se anticolinesterásicos (p. ex., fisostigmina) para inibir essa degradação, aumentando a quantidade de acetilcolina presente na fenda sináptica. Em neurônios encontram-se enzimas metabolizadoras de muitos outros neurotransmissores. A inativação enzimática ocorre após o neurotransmissor ter sido captado pelo neurônio, usualmente o neurônio pré-sináptico.

A regulação intracelular das concentrações do neurotransmissor é rigidamente controlada e compartimentalizada, como exemplificado pelo sistema da monoamino-oxidase. Essa enzima é encontrada na superfície das mitocôndrias e degrada catecolaminas e 5-HT no *pool* citoplasmático (Cap. 5). Os inibidores da monoamino-oxidase usados para tratar a depressão (p. ex., isocarboxazida) atuam bloqueando a degradação das monoaminas no neurônio pré-sináptico, acarretando aumento na quantidade de monoaminas citoplasmáticas, que leva a alterações adaptativas crônicas do receptor, discutidas no Capítulo 12.

Internalização Pós-sináptica do Complexo Receptor-Transmissor

Uma característica interessante dos receptores acoplados à proteína G é que após a ligação com o transmissor, o receptor é frequentemente internalizado no neurônio pós-sináptico. Em alguns casos, a β-arrestina e a clatrina que forram as depressões nessa região medeiam a endocitose do receptor. Após ser internalizado, o receptor pode ser metabolizado nos lisossomos, pode retornar para a superfície das células ou pode também ser transportado para o núcleo, conforme ilustrado na Figura 1-12. A remoção do receptor β-adrenérgico da membrana parece ser um mecanismo de taquifilaxia (tolerância rápida). Exemplos de receptores que são internalizados após ligação com o agonista são os receptores β-adrenérgicos, receptores de opioides e receptores para as taquicininas (substância P e neurocininas).

Difusão

A difusão e remoção por fluxo em massa são os métodos mais simples de término do efeito do neurotransmissor. A cinética de difusão depende do gradiente de concentração do neurotransmissor por meio da fenda sináptica e da afinidade do ligando pelo seu receptor. A difusão ocorre até certo grau em todas as sinapses, dependendo da geometria da sinapse; sua importância relativa para o término da ação do neurotransmissor tem relação inversa com as influências combinadas de metabolismo e captura locais.

TÉRMINO DOS EFEITOS DOS FÁRMACOS DE AÇÃO CENTRAL

Os fármacos que atuam no SNC são amplamente metabolizados no fígado, originando produtos inativos; pouco metabolismo

[i]Nota da Revisão Científica: Ou simplesmente "captura".

ocorre no cérebro. A redução do metabolismo hepático ou o bloqueio da eliminação de um fármaco ou de seus metabólitos ativos pelo rim podem prolongar as ações dos fármacos no SNC. O SNC recebe um fluxo de sangue elevado (estimado em cerca de 750 mL/min), que se traduz em distribuição rápida de fármacos do sangue para o cérebro. Os fármacos administrados por via intravenosa ou inalados podem produzir efeitos em questão de segundos após a administração.

A barreira hematoencefálica isola o cérebro do plasma, formando uma barreira ao livre trânsito de fármacos hidrofílicos e criando um ambiente separado, sendo que o pH do líquido cerebroespinal é ligeiramente básico (pH 7,3). O cérebro contém mais que o dobro da quantidade de moléculas de lipídeos se comparado com o músculo. Isso contribui para a elevada concentração de fármacos lipossolúveis no cérebro.

A ação de fármacos altamente lipossolúveis no SNC é frequentemente encerrada pela redistribuição do fármaco. Após administração intravenosa ou gasosa, a alta perfusão sanguínea do cérebro põe à disposição uma grande quantidade de fármacos lipossolúveis para o cérebro. O fármaco entra facilmente no cérebro por causa da diferença de concentração hematoencefálica e a alta solubilidade do fármaco nos lipídeos cerebrais, produzindo um rápido efeito. Após o equilíbrio da concentração da substância entre o plasma e o cérebro, o fármaco pode ser "redistribuído" do cérebro para o músculo, que é menos lipídico e menos bem perfundido, mas tem maior volume, e em seguida para a gordura, que tem fluxo sanguíneo muito menor do que o cérebro, mas um volume consideravelmente maior. Quando isso acontece, a concentração no cérebro pode diminuir até abaixo de um nível comportamentalmente eficaz, antes que o fármaco seja realmente depurado (metabolizado ou eliminado) do organismo.

Nesse caso, os fármacos que atuam no SNC podem apresentar eliminação multicompartimental. A eliminação rápida (ou fase α) está associada à redistribuição, seguida por uma eliminação "metabólica" mais lenta (ou fase β). As tabelas de dados farmacocinéticos para fármacos do SNC geralmente citam apenas a taxa de eliminação lenta (fase β); isso pode levar a confusão por profissionais quando a ação comportamental é de duração muito menor do que a meia-vida metabólica. Nesses casos, a redistribuição para fora do cérebro é que determina o comportamento clínico. Na administração repetida, no entanto, o restante de fármaco não metabolizado pode contribuir para o efeito total da segunda dose (ou das doses subsequentes), porque pode aumentar as concentrações sanguíneas para um ponto bem acima do limiar de concentração para os efeitos comportamentais. Em alguns casos, quando o profissional não tem conhecimento do fenômeno, a readministração pode redundar em superdosagem. Esse tipo de toxicidade é problemático com fármacos como o tiopental e a fentanila.

Em função do impacto farmacocinético da barreira hematoencefálica e do alto fluxo arterial para o cérebro, as respostas comportamentais aos fármacos que atuam sobre o SNC seguem um padrão que é ilustrado pelos barbitúricos. Os barbitúricos altamente lipossolúveis entram no cérebro rapidamente, chegam a um rápido pico de ação, e, então, logo redistribuem-se para fora do cérebro. Esse padrão de ação leva a um efeito rápido; o anestésico tiopental é um bom exemplo (Fig. 2-9). Outros exemplos de fármacos com farmacocinética semelhante incluem o benzodiazepínico midazolam e o opioide fentanila. Esses agentes também são utilizados como anestésicos intravenosos com base em sua farmacologia e farmacocinética.

Fármacos relativamente hidrofílicos entram no cérebro mais lentamente e tendem a atingir o pico após certo retardo. O término de seus efeitos centrais espelha de maneira mais estreita seu metabolismo e sua eliminação. Esses fármacos de ação central podem ser usados para sedação no período diurno ou para controle de convulsões porque a concentração sanguínea mais estável tende a produzir um efeito consistente. Em comparação com a fentanila, a morfina é relativamente hidrofílica; ela passa para o tecido cerebral lentamente, tem um pico de ação menor e mais retardado, e produz um nível prolongado e menos profundo de analgesia.

Os fármacos que se difundem muito lentamente pelas junções oclusivas da barreira hematoencefálica podem não chegar a atingir concentrações comportamentalmente eficazes. Os produtores de medicamentos podem tirar proveito dessa qualidade para limitar os efeitos colaterais centrais. Dado que a histamina contribui para a vigília, os anti-histamínicos do receptor H_1 lipossolúveis (p. ex., difenidramina) entram facilmente no cérebro e bloqueiam a ação da histamina, causando sonolência. Para reduzir esse efeito, foram desenvolvidos anti-histamínicos menos lipossolúveis. Esses fármacos penetram na barreira hematoencefálica lentamente e apenas minimamente, sendo comercializados como anti-histamínicos "não sedativos".

Alguns fármacos que se ligam fortemente aos seus receptores no SNC podem continuar a agir, embora as concentrações plasmáticas tenham retornado praticamente a zero. A ação de fármacos de ligação irreversível encerrada apenas pela renovação (*turnover*) do receptor. Fármacos de ligação firme, mas não irreversível, são a morfina-6-glicuronídeo, pimozida e alprazolam. A morfina-6-glicuronídeo é um metabólito ativo da morfina que é 100 vezes mais potente que a morfina, mas é excluída do cérebro, exceto em casos de insuficiência renal. Na insuficiência renal, ela penetra no cérebro onde pode ficar imobilizada pela barreira hematoencefálica. Nesse local, pode produzir analgesia e sedação, mesmo na ausência de fármaco ou metabólito detectável no plasma.[2]

Confirmou-se a existência de mecanismos de transporte ativo para o término das ações de fármacos no SNC. Conforme descrito no Capítulo 2, as proteínas de resistência a múltiplos fármacos (como as glicoproteínas P) e transportadores correlatos são proteínas elaboradas pelo endotélio da vasculatura do cérebro, dos rins, dos intestinos e do fígado que facilitam a exportação de moléculas para fora desses órgãos e para fora do corpo. Essas proteínas de resistência exportam vários fármacos de interesse clínico, como antagonistas β-adrenérgicos, fármacos antineoplásicos, anticonvulsivantes, inibidores da protease do vírus da imunodeficiência humana e opioides. Os fármacos de especial interesse para a prática odontológica que sofrem eliminação ativa são morfina, fentanila, pentazocina, eritromicina, tetraciclina e glicocorticoides. A eritromicina e o cetoconazol podem inibir esses sistemas, possivelmente prolongando as ações centrais de outros fármacos. Essas proteínas de transporte podem ser induzidas por diversos fármacos, incluindo alguns anticonvulsivantes, medicamentos antineoplásicos, e a erva-de-são-joão. A ativação do receptor xenobiótico pregnano pode induzir simultaneamente enzimas oxidativas P450, enzimas sintéticas de fase II e glicoproteína P.

O hipotálamo é importante para a regulação do ritmo circadiano e de outros ritmos, incluindo sono-vigília e ciclos reprodutivos. Os fármacos administrados aos pacientes podem interagir com esses hormônios e ciclos naturais; o conhecimento da cronobiologia hormonal pode melhorar a compreensão dos efeitos dos fármacos administrados em diferentes horários. Alguns exemplos são as observações de que os hormônios adrenocorticotróficos anti-inflamatórios e opioides analgésicos endógenos são liberados em quantidades de pico na parte da manhã. É frequente a maior queixa dos pacientes de dor no final do dia ou à noite, e as mortes por superdosagem de opioides são mais comuns no período da manhã.

Os processos farmacodinâmicos também podem afetar a duração da ação de fármacos no SNC. A redução da ação de um fármaco com a administração repetida de um agente é chamada de *tolerância* (p. ex., tolerância a opioides). A tolerância pode ter muitas causas, como redução da disponibilidade de receptores de membrana em neurônios, modificação da sensibilidade dos receptores, alteração dos sistemas pós-receptor (p. ex., proteínas G, segundos mensageiros, fosforilação de receptores) ou alterações na transcrição de genes que conduzem a alterações dos receptores nas sinapses nervosas. Em contrapartida, o aumento da ação de um fármaco com a administração repetida é chamado de *sensibilização* (p. ex., sensibilização à cocaína). A tolerância metabólica e a sensibilização podem ser consequência, respectivamente, de indução e inibição das enzimas metabólicas no fígado, provocando alterações na quantidade de fármaco que atinge o cérebro.

A seleção de um fármaco que atua no SNC deve basear-se nos objetivos do tratamento e em conhecimentos farmacológicos, especialmente a farmacodinâmica e a farmacocinética do agente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Akil H, Watson SJ, Young E, et al: Endogenous opioids: biology and function. *Annu Rev Neurosci* 7:223-255, 1984.
2. Angst MS, Bührer M, Lötsch J: Insidious intoxication after morphine treatment in renal failure: delayed onset of morphine-6-glucuronide action. *Anesthesiology* 92:1473-1476, 2000.
3. Avila J, Lucas JJ, Perez M, et al: Role of tau protein in both physiological and pathological conditions. *Physiol Rev* 84:361-384, 2004.
4. Basu S, Alavi A: Unparalleled contribution of 18F-FDG PET to medicine over 3 decades. *J Nucl Med* 49:17N-21N, 37N, 2008.
5. Baumgartner U, Buchholz HG, Bellosevich A, et al: High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *Neuroimage* 30:692-699, 2006.
6. Beck P, Odle A, Wallace-Huitt T, et al: Modafinil increases arousal determined by P13 potential amplitude: an effect blocked by gap junction antagonists. *Sleep* 31:1647-1654, 2008.
7. Bimar J, Bellville JW: Arousal reactions during anesthesia in man. *Anesthesiology* 47:449-454, 1977.
8. Birzniece V, Bäckström T, Johansson IM, et al: Neuroactive steroid effects on cognitive functions with a focus on the serotonin and GABA systems. *Brain Res Rev* 51:212-239, 2006.
9. Bodnar RJ: Endogenous opiates and behavior: 2007. *Peptides* 29:2292-2375, 2008.
10. Boroujerdi A, Kim HK, Lyu YS, et al: Injury discharges regulate calcium channel alpha-2-delta-1 subunit upregulation in the dorsal horn that contributes to initiation of neuropathic pain. *Pain* 139:358-366, 2008.
11. Brown GC: Mechanisms of inflammatory neurodegeneration: iNOS and NADPH oxidase. *Biochem Soc Trans* 35(Pt 5):1119-1121, 2007.
12. Chang L, Haning W: Insights from recent positron emission tomographic studies of drug abuse and dependence. *Curr Opin Psychiatry* 19:246-252, 2006.
13. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: The biochemical basis of neuropharmacology, ed 7, New York, 1996, Oxford University Press.
14. Cooper JR, Meyer EM: Possible mechanisms involved in the release or modulation of release of neuroactive agents. *Neurochem Int* 6:419-427, 1984.
15. Cutajar MC, Edwards TM: Evidence for the role of endogenous carbon monoxide in memory processing. *J Cogn Neurosci* 19:557-562, 2007.
16. Diefenbach RJ, Miranda-Saksena M, Douglas MW, et al: Transport and egress of herpes simplex virus in neurons. *Rev Med Virol* 18:35-51, 2008.
17. Domek-Lopacinska K, Strosznajder JB: Cyclic GMP metabolism and its role in brain physiology. *J Physiol Pharmacol* 56(Suppl 2):15-34, 2005.
18. Fagg GE, Foster AC: Amino acid neurotransmitters and their pathways in the mammalian central nervous system. *Neuroscience* 9: 701-719, 1983.
19. Fisher HE, Aron A, Brown LL: Romantic love: a mammalian brain system for mate choice. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 361:2173-2186, 2006.
20. Garcia-Rill E, Heister DS, Ye M, et al: Electrical coupling: novel mechanism for sleep-wake control. *Sleep* 30:1405-1414, 2007.
21. Groneberg DA, Fischer TC, Peckenschneider N, et al: Cell type-specific regulation of brain-derived neurotrophic factor in states of allergic inflammation. *Clin Exp Allergy* 37:1386-1391, 2007.
22. Judas M, Sestan N, Kostovic I: Nitrinergic neurons in the developing and adult human telencephalon: transient and permanent patterns of expression in comparison to other mammals. *Microsc Res Tech* 45:401-419, 1999.
23. Kandel ER, Shwartz JH, Jessell TM, editors: *Principles of neural science*, ed 4, New York, 2000, McGraw-Hill.
24. Krasowski MD, Harrison NL: General anaesthetic actions on ligand-gated ion channels. *Cell Mol Life Sci* 55:1278-1303,1999.
25. Langston JW: MPTP neurotoxicity: an overview and characterization of phases of toxicity. *Life Sci* 36:201-206, 1985.
26. Lauria G, Morbin M, Lombardi R, et al: Expression of capsaicin receptor immunoreactivity in human peripheral nervous system and in painful neuropathies. *J Peripher Nerv Syst* 11:262-271, 2006.
27. Lee TS, Mane S, Eid T, et al: Gene expression in temporal lobe epilepsy is consistent with release of glutamate by astrocytes. *Mol Med* 13:1-13, 2007.
28. Leonard BE: Inflammation, depression and dementia: are they connected? *Neurochem Res* 32:1749-1756, 2007.
29. Levine RR: Pharmacology: drug actions and reactions, ed 6, Boston, 2000, Little, Brown.
30. Levitan IB, Kaczmarek LK: The neuron: cell and molecular biology, ed 3, New York, 2002, Oxford University Press.
31. Liebman M: Neuroanatomy made easy and understandable, ed 4, Rockville, MD, 1991, Aspen.
32. Loring JF: Evolution of microarray analysis. *Neurobiol Aging* 27:1084-1086, 2006.
33. Malhi GS, Lagopoulos J: Making sense of neuroimaging in psychiatry. *Acta Psychiatr Scand* 117:100-117, 2008.
34. Malsam J, Kreye S, Söllner TH: Membrane fusion: SNAREs and regulation. *Cell Mol Life Sci* 65:2814-2832, 2008.
35. McCann SM: The nitric oxide hypothesis of brain aging. *Exp Gerontol* 32:431-440, 1997.
36. Mousa SH, Cheppudira BP, Shaqura M, et al: Nerve growth factor governs the enhanced ability of opioids to suppress inflammatory pain. *Brain* 130:502-513, 2007.
37. Narayan S, Head SR, Gilmartin TJ, et al: Evidence for disruption of sphingolipid metabolism in schizophrenia. *J Neurosci Res* 87:278-288, 2009.
38. Olsen RW, Sieghart W: GABA(A) receptors: subtypes provide diversity of function and pharmacology. *Neuropharmacology* 56:141-148, 2009.
39. Orr JD: Statins in the spectrum of neurologic disease. *Curr Atheroscler Rep* 10:11-18, 2008.
40. Penfield W, Rasmussen T: The cerebral cortex of man: a clinical study of localization of function. New York, 1950, Macmillan.
41. Pfleiderer B, Zinkirciran S, Arolt V, et al: fMRI amygdala activation during a spontaneous panic attack in a patient with panic disorder. *World J Biol Psychiatry* 8:269-272, 2007.
42. Qu K, Lee SW, Bian JS, et al: Hydrogen sulfide: neurochemistry and neurobiology. *Neurochem Int* 52:155-165, 2008.
43. Rang H, Bevan S, Dray A: Nociceptive peripheral nerves: cellular properties. In Wall PD, Melzack R, editors: *Textbook of pain*, ed 4, New York, 1994, Churchill Livingstone.
44. Reynolds A, Bartletta S, Hendrya I: Molecular mechanisms regulating the retrograde axonal transport of neurotrophins. *Brain Res Rev* 33:169-178, 2000.
45. Ross RA: Allosterism and cannabinoid CB(1) receptors: the shape of things to come. *Trends Pharmacol Sci* 28:567-572, 2007.
46. Savic I, Widen L, Thorell JO, et al: Cortical benzodiazepine receptor binding in patients with generalized and partial epilepsy. *Epilepsia* 31:724-730, 1990.
47. Schlicker E, Kathmann M: Modulation of transmitter release via presynaptic cannabinoid receptors. *Trends Pharmacol Sci* 22:565-572, 2001.
48. Schousboe A, Sarup A, Bak LK, et al: Role of astrocytic transport processes in glutamatergic and GABAergic neurotransmission. *Neurochem Int* 45:521-527, 2004.
49. Shibasaki H: Human brain mapping: hemodynamic response and electrophysiology. *Clin Neurophysiol* 119:731-743, 2008.
50. Sieghart W: $GABA_A$ receptors: ligand-gated Cl^- ion channels modulated by multiple drug-binding sites. *Trends Pharmacol Sci* 13:446-450, 1992.
51. Söhl G, Maxeiner S, Willecke K: Expression and functions of neuronal gap junctions, *Nat Rev Neurosci* 6:191-200, 2005.
52. Stepien K, Tomaszewski M, Czuczwar SJ: Neuroprotective properties of statins. *Pharmacol Rep* 57:561-569, 2005.
53. Südhof TC, Rothman JE: Membrane fusion: grappling with SNARE and SM proteins. *Science* 323:474-477, 2009.
54. Szolcsányi J: Forty years in capsaicin research for sensory pharmacology and physiology. *Neuropeptides* 38:377-384, 2004.
55. Varrone A, Marek KL, Jennings D, et al: [(123)I]-CIT SPECT imaging demonstrates reduced density of striatal dopamine transporters in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord* 16:1023-1032, 2001.
56. von Kriegstein K, Schmitz F: The expression pattern and assembly profile of synaptic membrane proteins in ribbon synapses of the developing mouse retina. *Cell Tissue Res* 311:159-173, 2003.
57. Yang H, Chen CL: Cycloxygenase-2 in synaptic signaling. *Curr Pharm Des* 14:1443-1451, 2008.

BIBLIOGRAFIA

Alberts B, Bray D, Lewis J, et al: *Molecular biology of the cell*, ed 4, New York, 2002, Garland.

Banerjee S, Bhat MA: Neuron-glial interactions in blood-brain barrier formation, *Ann Rev Neurosci* 30:235-258, 2007.

Harmar AJ, Hills RA, Rosser EM, et al: IUPHAR database of G protein–-coupled receptors and ion channels. *Nucl Acid Res* 37(Database issue): D680-D685, 2009. Available at: http://www.iuphar-db.org/index.isp. Accessed December 10, 2009.

Iversen L, Iversen S, Bloom FE, et al: *Introduction to neuropsychopharmacology*, New York, 2009, Oxford University Press.

Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: *Principles of neural science*, New York, 2000, McGraw Hill.

Nestler E, Hyman S, Malenka R: *Molecular basis of neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*, New York, 2009, McGraw Hill.

Raichle M, Mintun M: Brain work and brain imaging, *Ann Rev Neurosci* 29:449-476, 2006.

Wall PD, Melzack R, editors: *Textbook of pain*, ed 3, New York, 1994, Churchill Livingstone.

CAPÍTULO 12

*Psicofarmacologia: Fármacos Antipsicóticos e Antidepressivos**

VAHN A. LEWIS

De acordo com o *National Institutes of Mental Health*, 20% da população apresenta alguma perturbação mental diagnosticável em algum momento da vida.[35] A classificação do *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV) menciona numerosos tipos de alterações mentais.[10] A esquizofrenia, que afeta de 0,5 a 1% da população, é o mais grave dos distúrbios psiquiátricos, e as alterações do humor (distúrbios afetivos) são as mais comuns. Cerca de 10 a 25% das mulheres e de 5 a 12% dos homens apresentam pelo menos um episódio de depressão maior ao longo da vida. A esquizofrenia e os distúrbios afetivos são alterações episódicas e progressivas. Embora o tratamento apropriado tenda a melhorar o curso da doença, ela raramente tem cura.

Os fármacos psicoterapêuticos contribuíram bastante para o nosso entendimento sobre as doenças mentais, e reduziram a taxa de hospitalização de pacientes mentais a um décimo da observada antes de seu uso. A farmacoterapia permitiu que os indivíduos, que em outros tempos seriam hospitalizados por longo prazo, sejam mais integrados à sociedade. Um relatório do *Surgeon General* sobre saúde mental demonstrou que mais pessoas poderiam se beneficiar do tratamento com agentes psicotrópicos que as que estão atualmente em tratamento.[35] Na prática diária, o dentista pode esperar tratar pacientes que façam uso de agentes psicoterapêuticos para diversos distúrbios mentais. Esses agentes podem contribuir para a patologia oral ou ser um fator a ser considerado no tratamento odontológico.[17] Muitos pacientes em tratamento de doença mental apresentam uma saúde oral ruim, mas que não é totalmente devida ao tratamento; a saúde oral ruim também está associada a uma idade mais avançada, raça, desemprego ou dificuldades financeiras e tabagismo.[27]

Espera-se que estudos que utilizam técnicas de imagem cerebral, biologia molecular e genética possam melhorar o entendimento sobre os distúrbios psicóticos. Alguns resultados de pesquisas que utilizam tais técnicas identificaram alterações que podem estar relacionadas com a patologia dessas condições. Como exemplo, foram observadas modificações genéticas, estruturais e funcionais na esquizofrenia, no transtorno bipolar e na depressão. Entretanto, ainda existem inconsistências entre os sintomas e os sinais observáveis, o que dificulta o entendimento e tratamento dos distúrbios psiquiátricos. Estudos com técnicas de imagem cerebral conseguiram desvendar um pouco dessas inconsistências. Tais exames mostraram que o início da esquizofrenia está associado a uma perda não uniforme de córtex cerebral que progride para uma perda mais global e mais grave.[37] Os sintomas observados em um determinado paciente podem variar dependendo de onde o processo tem início e do ritmo de evolução. Em crianças com esquizofrenia de início precoce, há perda celular na maioria das áreas do córtex cinco anos após o diagnóstico.[52] As dificuldades na categorização dessas doenças podem resultar em desfechos terapêuticos inconsistentes.

Estados psicóticos como a esquizofrenia são tratados com fármacos antipsicóticos, às vezes também denominados *neurolépticos*; a depressão é tratada com antidepressivos, e as síndromes maníacas (e o transtorno bipolar) são tratadas com sais de lítio e alguns fármacos anticonvulsivantes. As neuroses (p. ex., ansiedade), distúrbios psiquiátricos menos graves, são tratadas com agentes ansiolíticos e são discutidas no Capítulo 13. Os antidepressivos inibidores seletivos de recaptura de serotonina (ISRS) também são eficazes para o tratamento de vários transtornos de ansiedade, incluindo transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno do pânico, transtorno de estresse pós-traumático e transtorno de ansiedade social. Esses fármacos também podem ser denominados agentes ansiolíticos de ação tardia, pois os efeitos se tornam evidentes lentamente, ao longo de várias semanas. Os estimulantes simpatomiméticos são eficazes para transtornos de déficit de atenção/hiperatividade e narcolepsia, e são discutidos no Capítulo 6. Novos resultados de estudos com técnicas de imagem e de microarranjo de DNA revelaram diferenças e similaridades entre as diversas classes de transtornos mentais. Ao considerar um determinado paciente, vários agentes podem ser necessários para o seu espectro particular de sintomas. Em função do estigma associado aos distúrbios psiquiátricos, do problema psiquiátrico em si (que pode levar a uma autoavaliação negativa), ou dos efeitos dos fármacos psicotrópicos, os pacientes podem esquecer ou relutar em discutir seus distúrbios com dentistas ou a fornecer informações completas sobre o seu tratamento.[56]

TRANSTORNOS PSIQUIÁTRICOS MAIORES

Esquizofrenia

Na esquizofrenia, a capacidade funcional do paciente está acentuadamente prejudicada em função de distúrbios nos processos cognitivos. Esses distúrbios aumentam a probabilidade de desfechos sociais adversos, como desemprego, pobreza, isolamento social e suicídio.[4]

Os pacientes esquizofrênicos apresentam sintomas positivos ou negativos, ou ambos, e problemas de memória. Os sintomas positivos incluem alucinações (falsas percepções), delírios (falsas crenças) e agitação. Os negativos incluem isolamento social, falta de iniciativa e superficialidade afetiva (reações emocionais restritas). Os sintomas positivos respondem melhor aos primeiros fármacos antipsicóticos desenvolvidos (antipsicóticos típicos ou "clássicos"), enquanto os negativos apresentam maior associação a anormalidades estruturais no cérebro e podem reagir melhor aos novos fármacos antipsicóticos, ou "atípicos" (ver adiante). Os pacientes esquizofrênicos também apresentam alterações sutis no processo de planejamento e memória que, ao contrário dos outros sintomas, são resistentes ao tratamento.

*O autor agradece ao Dr. Leslie Felpel pelas contribuições anteriores ao desenvolvimento deste capítulo

Nem a etiologia nem a patogênese da esquizofrenia são conhecidas. A hipótese atual é de que uma predisposição genética ou agressão precoce (no útero ou durante a primeira infância) possibilitam condições para o estabelecimento de alterações no desenvolvimento nervoso que se manifestam como dificuldades comportamentais em etapas mais tardias da vida (frequentemente no início da fase adulta) e que podem ser desencadeadas por um evento estressante ao longo da vida.[35] Para que a doença se manifeste é provável que haja a combinação de efeitos de vários fatores cumulativos que causam por fim o transtorno clínico.[4] Exames de imagem cerebral evidenciam que diversas áreas do cérebro podem perder massa celular nessa doença, o que sugere mais um comprometimento da regulação do desenvolvimento cerebral, do reparo ou do rearranjo sináptico do que alguma alteração na regulação de um neurotransmissor isolado. Levantamentos genéticos que empregam *chips* também identificaram diferenças na estrutura e função neuronal (p. ex., genes para mielinização, neuroimunológicos e mitocôndricos), sugerindo que processos neurodegenerativos possam ser a causa da doença, em vez de degradação de um transmissor específico.[31]

Hipótese da dopamina

A clássica "hipótese da dopamina" da esquizofrenia que sugere que a mesma seja causada por hiperatividade de vias dopaminérgicas centrais tem sido um tema dominante desde o início da década de 1960. A maioria dos antipsicóticos são fármacos antagonistas da dopamina em diversas condições experimentais. Além disso, agentes que liberam dopamina (p. ex., anfetamina) podem induzir um estado psicótico agudo similar ao da esquizofrenia. A perda do equilíbrio entre a inibição do córtex cerebral e a ativação mediada pela dopamina pode levar a alterações no pensamento. A hipótese não explica por que o efeito terapêutico dos antipsicóticos leva semanas para desenvolver-se, embora se saiba que o bloqueio da dopamina ocorre em questão de horas; por que alguns pacientes esquizofrênicos são refratários aos antipsicóticos; e por que alguns fármacos que afetam outros neurotransmissores que não a dopamina podem ter atividade antipsicótica.

O papel da dopamina na esquizofrenia tornou-se mais complexo após a identificação e clonagem de vários subtipos de receptores dopaminérgicos e a descoberta de que outros compostos neuroquímicos podem estar envolvidos no processo mórbido, seja de maneira independente ou modulando a dopamina. A inervação dopaminérgica é extensa e contribui para a atividade de gânglios da base, córtex cerebral, hipocampo, amígdala, tálamo e cerebelo. A hiperatividade das vias neurais dopaminérgicas compreende um mecanismo simples e atraente para explicar a esquizofrenia, mas não a explica em sua totalidade. No entanto, é possível assumir que os distúrbios motores Parkinson-símiles, que são efeitos colaterais comuns dos antipsicóticos, sejam consequentes ao bloqueio da transmissão dopaminérgica nos gânglios da base (Tabela 12-1). Cinco grupos celulares dopaminérgicos são importantes tanto para as ações terapêuticas dos fármacos antipsicóticos quanto para seus efeitos colaterais. A Tabela 12-1 apresenta um resumo desses grupos celulares e suas propostas funções e relações com a doença.

Outros neurotransmissores

Outros neurotransmissores parecem estar envolvidos no comportamento psicótico e compreendem uma área de interesse para o entendimento da causa dos sintomas psicóticos. Sugere-se que a psicose induzida pela fenciclidina seja um modelo melhor para a esquizofrenia que a hipótese da dopamina. Acredita-se que a ação predominante da fenciclidina seja bloquear os receptores de glutamato (glutamatérgicos) tipo N-metil-D-aspartato (NMDA). Os receptores NMDA são receptores poliagonistas, envolvendo glutamato, glicina e poliaminas. A estimulação do NMDA pelo glutamato pode ser problemática do ponto de vista terapêutico. No entanto, há interesse mais recente no bloqueio do transportador de glicina como uma possível alternativa indireta para o uso de agonistas dos receptores de glutamato no tratamento de esquizofrenia.[30] Os alucinógenos dietilamida do ácido lisérgico e mescalina podem induzir alucinações e delírios por mecanismo envolvendo receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 2 (5-HT_2).[2] Os anticolinérgicos, canabinoides e agonistas do receptor sigma são outros agentes que podem induzir reações psicose-símiles.

Alterações anatômicas

Técnicas modernas de imagem cerebral identificaram diversas alterações no volume ou na função cerebral na psicose. Atenção

TABELA 12-1

Efeitos Terapêuticos e Adversos Associados ao Bloqueio de Determinados Receptores por Fármacos Antidepressivos e Antipsicóticos Comuns

RECEPTOR OU PROCESSO BLOQUEADO	EFEITO TERAPÊUTICO DO BLOQUEIO	EFEITOS ADVERSOS RESULTANTES DO BLOQUEIO DO RECEPTOR OU PROTEÍNA
Histaminérgico (H_1)	Sedação, efeito ansiolítico, efeito antialérgico	Depressão central, hipotensão, boca seca, ganho de peso
Muscarínico	Redução dos efeitos colaterais extrapiramidais	Boca seca, visão turva, taquicardia sinusal, constipação, retenção urinária, disfunção de memória
Receptor adrenérgico		
α_1-Adrenérgico		Disfunção de memória, hipotensão postural (ortostática), taquicardia reflexa, inversão vasomotora da epinefrina, tontura, boca seca, ganho de peso, priapismo
α_2-Adrenérgico	Bloqueio da autorregulação pré-sináptica, aumentando 5-HT e NE no SNC	Priapismo
Dopamina (D_2)	Melhora dos sinais positivos e sintomas de psicose	Distúrbios de movimento extrapiramidais, disfunção sexual, boca seca, ganho de peso
Recaptura de 5-HT	Reversão da depressão	Distúrbios gastrintestinais, disfunção sexual, efeitos ativadores, boca seca
Recaptura de NE	Reversão da depressão	Boca seca, retenção urinária, disfunção erétil, estimulação central, tremor, ação pró-convulsivante
Recaptura de dopamina	Efeito antidepressivo (?)	Ativação psicomotora, psicose, ação pró-convulsivante (?), dependência

5-HT, 5-hidroxitriptamina; *SNC,* sistema nervoso central; *NE,* norepinefrina.

TABELA **12-2**

Grupos de Células Dopaminérgicas e Sua Relação com as Ações e os Efeitos Colaterais de Fármacos Antipsicóticos

GRUPO CELULAR	RELAÇÃO/AÇÃO
Mesolímbicas e mesocorticais	Considerados os principais alvos terapêuticos para antipsicóticos
Nigrostriatais	Essenciais para as funções motoras, implicados nos efeitos colaterais motores dos antipsicóticos
Tuberoinfundibulares	Regulação hormonal, especialmente inibição da secreção de prolactina; acredita-se que sejam mediadores de efeitos colaterais como galactorreia e infertilidade
Zona do gatilho quimiorreceptora	Acredita-se que seus receptores medeiem os efeitos antieméticos de fármacos antidopaminérgicos
Bulbo-periventriculares	Podem mediar as ações de fármacos antidopaminérgicos sobre o apetite

particular tem sido destinada a áreas do córtex de associação (p. ex., áreas de associação frontal, parietal, temporal) ou feixes de fibras que fazem conexão com o córtex de associação. Entretanto, evidências mais recentes a partir de exames de imagem mostram que essas não são as únicas áreas do cérebro envolvidas, mas também o córtex sensorial, motor, visual, auditivo e olfativo. As alças córtico-estriado-talâmicas também podem estar envolvidas por causa da sua íntima conexão com o córtex cerebral. Essas alças fazem várias conexões com as estruturas límbicas, como a amígdala, o hipocampo, o núcleo *accumbens* e os gânglios da base, que estão conectadas ao tálamo e retrogradamente ao córtex. Essas mesmas áreas estão envolvidas no humor e na organização do pensamento. A dopamina pode atuar como regulador ou modulador da função em muitas dessas estruturas. Em caso de disfunção dos sistemas dopaminérgicos, é sensato esperar alterações no humor, na personalidade e na organização do pensamento.

Genética e vulnerabilidade no desenvolvimento

Há evidências de predisposição genética à esquizofrenia. Em caso de ambos os pais serem esquizofrênicos, 46% dos filhos têm a probabilidade de se tornarem esquizofrênicos; se apenas um for esquizofrênico, 18% dos filhos podem apresentar a doença, em comparação com a incidência de 1% na população geral. Relata-se maior vulnerabilidade à doença associada a estresses nas etapas iniciais da vida (*in utero* ou durante a infância), como infecção, exposição a elementos tóxicos e radiação, nascimento durante o inverno, desnutrição e viagem com mudança de domicílio.

Distúrbios Afetivos

Os distúrbios afetivos são expressos como alterações do humor. Existem muitos tipos de distúrbios afetivos categorizados pelo DSM-IV, mas, para o objetivo da presente discussão, é suficiente considerar a depressão e a mania. A maioria dos indivíduos já apresentou depressão reativa, ou secundária, com sentimentos de tristeza ou sofrimento associados a uma perda pessoal.[10] Em circunstâncias normais, tais reações estão relacionadas com causas específicas, não são incapacitantes e, geralmente, são de curta duração (uma a duas semanas). Por outro lado, em um paciente com doença mental, a depressão é distúrbio grave, incapacitante, caracterizada por reclusão e não verbalização que pode durar por períodos maiores (duas a cinco semanas). O paciente fica triste na maior parte do dia; tem pouco prazer nas atividades; e pode apresentar outros sinais, como perda de peso, irritação, insônia, sentimentos de culpa, agitação, ou dificuldade de concentração.[10]

Uma consequência grave da depressão é o risco aumentado de suicídio. A depressão também é um fator de risco ou se apresenta em comorbidade de outras doenças, como distúrbios do sono, alterações no peso, distúrbios na vida sexual, distúrbios dolorosos, transtornos de ansiedade (e crises de pânico), abuso de drogas, psicoses, infarto do miocário e doença arterial coronariana. Esse tipo de depressão é chamado de depressão primária, endógena, unipolar ou transtorno depressivo maior. Uma variante da depressão é o distúrbio afetivo sazonal, que é desencadeado pelas alterações próprias das estações do ano e pode responder a tratamento com luzes intensas.[10]

A depressão unipolar tende a ser mais comum em mulheres, mas o risco de suicídio é maior em homens idosos. Os fatores desencadeantes para a depressão podem ser os mesmos em homens e mulheres, mas estas tendem a ser mais fortemente afetadas por fatores interpessoais, enquanto os homens tendem a ser mais afetados pela perda de emprego ou problemas legais. Nas mulheres, fatores como um relacionamento ruim com os pais, casamento precoce, educação incompleta, divórcio e dificuldades financeiras, podem contribuir para a repetição de eventos estressantes de vida (ciclo de adversidade). A incidência de transtornos de humor em mulheres é maior nos momentos da vida em que ocorrem alterações nos hormônios ovarianos. Incidências mais elevadas de depressão podem ocorrer na menarca, após o parto e no período perimenopausa. As mulheres possuem maior probabilidade de apresentarem depressão durante as fases do ciclo menstrual dominadas pela progesterona; por outro lado, os estrógenos tendem a ser antidepressivos e a facilitar o reparo neuronal. Há evidências da contribuição de fatores genéticos para os transtornos de humor, mas, até o momento, eles ainda não estão bem compreendidos. A taxa de concordância para transtornos de humor é de 46% em gêmeos monozigotos e de 20% em gêmeos dizigotos.

Os pacientes com mania exibem um período definido de humor anormalmente exuberante, irritadiço ou expansivo que às vezes requer hospitalização. A presença de três ou mais dos seguintes sintomas também sugerem um episódio de mania: (1) autoestima inflada, (2) diminuição da necessidade de sono, (3) loquacidade, (4) dispersão de ideias, (5) distração, (6) aumento de atividade direcionada e (7) interesse excessivo no prazer.

Os indivíduos maníacos também podem alternar períodos de depressão grave; neste caso, o distúrbio pode ser chamado de transtorno bipolar (maníaco-depressivo). O primeiro episódio da psicopatologia é quase sempre depressão, distúrbios do sono ou ansiedade, mas a psicopatologia progride, incluindo episódios maníacos.[11] A incidência de transtorno bipolar é de 5% na população geral e de 45% em pacientes com problemas de saúde mental.[3] Definiram-se três formas de transtorno bipolar. O bipolar I envolve ciclos de mania e depressão. O bipolar II envolve ciclos de hipomania e depressão. A hipomania é uma forma menos grave da mania que não apresenta características psicóticas (p. ex., alucinações). O bipolar III inclui a mania associada ao uso de antidepressivos. Os pacientes bipolares II raramente se tornam bipolares I, e apresentam o mais alto risco de suicídio.

Há um grande interesse na identificação dos processos cerebrais subjacentes que possam ajudar a explicar a depressão e o transtorno bipolar. Entretanto, esse processo é dificultado pela heterogeneidade na expressão e nas causas da depressão. Nessa doença, exames de imagem mostram modificações estruturais no cérebro, especificamente no córtex pré-frontal, no cíngulo[49], na ínsula e no lobo temporal. O hipocampo e a amígdala também parecem ser afetados. Na depressão, ao contrário do observado em indivíduos com transtorno bipolar ou sadios, há baixa correlação entre fluxo sanguíneo cerebral e metabolismo cerebral de glicose em amplas regiões do córtex.[12] Com base nesses resultados obtidos a partir de exames de imagem, parece não ser provável que a depressão seja causada por alterações em um neurotransmissor isolado. Paradoxalmente, levantamentos genéticos sugerem que o transtorno bipolar seja similar à esquizofrenia, pois ambos são vistos como doenças degenerativas,[49] enquanto a depressão maior pode ter uma causa mais específica – um desequilíbrio na relação glutamato/ácido γ-aminobutírico.

A depressão pode ser precipitada por fatores genéticos e ambientais. Os fatores ambientais (estresse) podem desencadear

episódios depressivos por alterarem a liberação de mineralocorticoides e glicocorticoides, que, em certas condições, podem predispor o cérebro a lesão. Os episódios depressivos tendem a aumentar a probabilidade de episódios depressivos adicionais, um fenômeno conhecido como *kindling*[i]. Os indivíduos que também apresentam uma predisposição genética para depressão agem como se fossem *prekindled*. Nesse caso, os episódios de depressão estão menos relacionados com eventos precipitantes estressores, são mais graves e são observados com mais frequência em pacientes jovens. As depressões de início tardio estão menos associadas à genética ou a estresses e podem envolver lesão na substância cinzenta ou branca subcortical causada por doenças como arteriosclerose ou doença de Parkinson.

Embora o transtorno bipolar possua algumas características em comum com a depressão unipolar, há algumas diferenças entre ambas: o tratamento é diferente, o transtorno bipolar tem um forte componente genético e envolve alterações estruturais diferentes no cérebro. Atualmente, o tratamento visa primeiramente à fase de mania, que é realizado com sais de lítio e anticonvulsivantes. Esses agentes também podem exercer efeito neuroprotetor e reduzir a extensão das modificações na estrutura cerebral que ocorrem no transtorno bipolar.

Hipótese das monoaminas

Como descrito para a esquizofrenia, várias teorias apareceram na tentativa de explicar a causa dos distúrbios afetivos, com atenção particular sobre alguns neurotransmissores. A clássica hipótese das monoaminas (também denominada hipótese das aminas biogênicas ou, simplesmente, hipótese das aminas) dos distúrbios afetivos propõe que a depressão resulte de uma deficiência, em locais sinápticos centrais, de norepinefrina (NE), 5-HT, ou de ambas. Embora haja pouca evidência que sustente diretamente essa hipótese, ela é indiretamente substanciada pelo fato de que a maioria dos fármacos antidepressivos aumenta a concentração sináptica de uma ou mais monoaminas, seja pelo bloqueio da recaptura de monoaminas pelas terminações nervosas pré-sinápticas ou impedindo seu catabolismo pela enzima monoamino-oxidase (MAO) na terminação nervosa após a recaptura.

Embora esses resultados sejam consistentes com a hipótese das monoaminas dos distúrbios afetivos, existem várias discrepâncias. Um dos achados mais difíceis de explicar, de acordo com essa hipótese, é que pode observar-se bloqueio da recaptura de aminas pelos antidepressivos e do metabolismo das aminas pelos inibidores da MAO quase imediatamente após a administração dos fármacos, mas os efeitos terapêuticos plenos somente são observados após administração contínua dos mesmos durante várias semanas. Além disso, alguns antidepressivos, como a mirtazapina, não exercem efeitos significativos seja sobre a recaptura de monoaminas, seja sobre a atividade da MAO.

Em função desses e de outros achados, novas possibilidades têm sido investigadas para explicar a ação dos antidepressivos. Dadas as evidências de que inibidores da recaptura, inibidores da MAO, antidepressivos atípicos e até a terapia eletroconvulsiva produzem alterações consistentes na densidade relativa ou na sensibilidade de alguns processos associados aos receptores, a atenção tem-se voltado para os mecanismos estruturais pré e pós-sinápticos.

A clássica hipótese das monoaminas é muito limitada e precisa ser modificada conforme os resultados de pesquisas mais recentes. Foram demonstradas modificações na bioquímica de 5-HT, NE, dopamina, acetilcolina, glutamato, ácido γ-aminobutírico (GABA), orexina, histamina, fator liberador de corticotropina e corticosteroides, hormônios ovarianos, substância P e ácidos graxos ômega-3. Ainda, a depressão pode envolver fatores degenerativos neurais, mas estes ainda não foram muito bem investigados.

Histórico do Desenvolvimento dos Fármacos Antipsicóticos e Antidepressivos

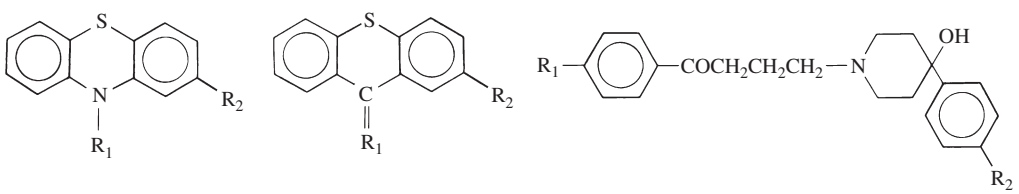
A maioria das características psicoterapêuticas dos fármacos psicoativos foi descoberta por acaso. Em 1950, enquanto tentavam desenvolver agentes anti-histamínicos, os laboratórios Rhône-Pauline na França sintetizaram o fenotiazínico clorpromazina (Fig. 12-1). Foram notadas as características neurolépticas incomuns da clorpromazina, que passou a ser utilizada no tratamento de pacientes esquizofrênicos em 1952. A descoberta da clorpromazina e de outros fenotiazínicos tornou possível o tratamento ambulatorial de distúrbios psicóticos.

Uma característica de diversos fármacos antipsicóticos é sua interferência com vários sistemas neurotransmissores. Além de bloquear receptores dopaminérgicos, muitos podem bloquear receptores α-adrenérgicos e serotoninérgicos e alterar funções celulares. Esses fármacos apresentam muitos efeitos colaterais que podem estar relacionados com essas ações sobre diferentes tipos de receptores (Tabela 12-1). A etapa seguinte do desenvolvimento de fármacos concentrou-se em agentes com ligação seletiva a receptores. No caso dos fármacos antipsicóticos, a ação sobre vários tipos de receptores pode ser vantajosa sob o ponto de vista terapêutico. O desafio atual é identificar quais combinações de ações seriam as mais benéficas.

As características antidepressivas dos inibidores da MAO foram descobertas quando se observou que a isoniazida, um fármaco utilizado no tratamento da tuberculose, produzia um estado de euforia nos pacientes e aí se descobriu que era um inibidor da MAO. Existem duas formas da MAO: a MAO-A está presente nos neurônios que contêm catecolaminas, e a MAO-B está presente nos neurônios que contêm 5-HT e em astrócitos. Os inibidores da MAO seletivos, de ação antidepressiva, inibem a forma MAO-A.

Os antidepressivos tricíclicos (ATCs) foram sintetizados em uma tentativa de se produzir agentes antipsicóticos mais específicos (observe nas Figuras 12-1 e 12-5 a similaridade química entre os ATCs e os fenotiazínicos). No entanto, logo se descobriu que

[i]Nota da Revisão Científica: O *efeito kindling* ("ignição") consiste no disparo de um potencial de ação após vários estímulos subliminares sequenciais. Em 1967, Graham Goddard descreveu o fenômeno kindling quando estudava a aprendizagem de ratos. Após estimular repetidamente cérebros de ratos com eletricidade em baixa voltagem, tornava-se necessária carga cada vez menor de estimulação elétrica para induzir convulsões, registrando-se uma mudança funcional no nível da estrutura e/ou da excitabilidade da zona estimulada. A estimulação química segue o mesmo padrão. Em outras palavras, enquanto os estímulos supralimiares provocam uma crise com o consequente período refratário pós-ictal, estímulos sublimiares – quer dizer, que não provocam crises – gerarão, depois de algum tempo, uma crise independentemente da aplicação de estímulo. Atualmente acredita-se que esse mesmo efeito kindling poderia explicar o fato de que pacientes com transtorno bipolar, quando não medicados, tendem a piorar com o decorrer do tempo. Assim, episódios afetivos em pacientes com transtorno bipolar, inicialmente relacionados com estressores psicológicos, após vários episódios parecem necessitar cada vez menos de fatores desencadeantes, até que finalmente passam a ocorrer de modo espontâneo. (Kairalla et al.: *J. Epilepsy Clin. Neurophysiol.* 10:59-63, 2004).



Núcleo fenotiazínico **Núcleo tioxanteno** **Núcleo butirofenona**

FIGURA **12-1** Fórmulas estruturais de fármacos antipsicóticos representativos.

a imipramina, um ATC protótipico, era mais benéfico no tratamento da depressão que da esquizofrenia. Durante muitos anos os ATCs foram os principais fármacos utilizados no tratamento da depressão. O seu uso foi limitado, contudo, pelos numerosos efeitos colaterais resultantes de sua ação não terapêutica sobre vários receptores. As tentativas de desenvolver melhores fármacos culminaram no desenvolvimento de uma nova classe de fármacos, os ISRSs, com menos efeitos adversos que os ATCs e menos interações medicamentosas que os inibidores da MAO. Esses fármacos revolucionaram a terapêutica antidepressiva. Subsequentemente desenvolveram-se inibidores seletivos da recaptura de NE e serotonina, e inibidores seletivos da recaptura de NE.[26]

A erva de São João é uma planta medicinal que foi utilizada por muito tempo no tratamento da depressão. Atualmente assume-se que seu princípio ativo é o composto hiperforina (em vez de hipericina, como anteriormente se acreditava).[9] Ela foi caracterizada como um discreto inibidor de recaptura de vários neurotransmissores, como NE, serotonina, dopamina, glicina, GABA e glutamato.

Embora as características psicoativas dos sais de lítio tivessem sido observadas em 1949,[6] somente após 1970 o carbonato de lítio foi desenvolvido e amplamente reconhecido como um tratamento eficaz para o transtorno maníaco-depressivo. Estudos mais recentes têm focalizado um possível efeito neuroprotetor dos sais de lítio. Os fármacos anticonvulsivantes carbamazepina e ácido valproico começaram a ser pesquisados para o tratamento da mania (transtorno bipolar) no início da década de 1980 e, desde então, seu uso e o de outros fármacos anticonvulsivantes têm sido crescentes. Quando utilizados para esse fim, esses fármacos são denominados *estabilizadores do humor*.

O uso de diversos tratamentos coadjuvantes vem sendo avaliado em subgrupos de pacientes com depressão. Alguns dos agentes utilizados incluem inibidores de glicocorticoides, estrógenos, hormônios tireoideanos, lítio, anticonvulsivantes, estimulantes (p. ex., modafinila), ioimbina, sildenafila, bupropiona, pramipexol, buspirona e agentes antipsicóticos.

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Os principais fármacos eficazes para o tratamento da esquizofrenia são os antagonistas de receptores dopaminérgicos. Até o momento, cinco receptores dopaminérgicos foram clonados (D_1 a D_5). Alguns desses receptores expressam variantes extralongas ou curtas. A possibilidade de que cada um desses receptores tenha uma função fisiológica diferente ilustra a complexidade do sistema dopaminérgico. Os receptores D_1 e D_5 possuem ações parecidas, aumentando a síntese de adenosina 3',5'-monofosfato cíclico, enquanto D_2, D_3 e D_4 reduzem essa síntese. O interesse agora tem-se voltado sobre a especificidade relativa e a afinidade dos agentes antipsicóticos por cada um dos receptores de dopamina. Os antipsicóticos típicos mais antigos (p. ex., fenotiazínicos) e os agentes atípicos (p. ex., clozapina) são antagonistas da dopamina. A potência clínica como fármaco antipsicótico está mais relacionada com a sua capacidade bloqueadora de receptores D_2 (Tabela 12-3). Entretanto, a afinidade da clozapina pelos receptores D_1 e D_4 em comparação com o D_2 é maior que a dos agentes mais antigos. Em amostras de cérebro *postmortem* de pacientes esquizofrênicos, observou-se aumento do número de receptores D_2, mas não de D_1.

O aripiprazol possui um mecanismo particular de ação: trata-se de um agonista parcial sobre receptores dopaminérgicos, o que produz uma ação dopaminérgica limitada, mas impede uma estimulação adicional pela dopamina endógena. Relatou-se que esse fármaco produz menos efeitos colaterais extrapiramidais que os antagonistas de dopamina.

Embora existam poucas dúvidas sobre o envolvimento da dopamina na esquizofrenia, outros sistemas neurotransmissores podem também estar crucialmente implicados nessa doença. Além da dopamina, neurotransmissores como 5-HT, glutamato, NE, glicina e GABA têm sido vinculados à esquizofrenia, o que sugere que esta seja uma doença extremamente complexa e multifacetada, e que muitos mecanismos podem estar envolvidos no processo mórbido.[2] Análises preliminares de estudos com microarranjos de DNA mostraram, na esquizofrenia, modificações na transdução de sinais, transcrição e enzimas metabólicas associadas a uma regulação alterada de determinados genes.[31]

Química e Relações Estrutura-Atividade

Das várias classes de antipsicóticos, alguns apresentam uma similaridade estrutural muito grande, outros compatilham uma similaridade estereoquímica, e ainda outros parecem estar quimicamente não relacionados. A expressão *antipsicótico típico* é usada para fármacos que melhoram principalmente os sintomas positivos, enquanto a expressão *antipsicóticos atípicos* é aplicada para agentes que provocam menos efeitos colaterais extrapiramidais ou que melhoram sintomas positivos e negativos.

Fenotiazínicos e tioxantenos

A estrutura básica do anel dos fenotiazínicos está ilustrada na Figura 12-1. As substituições em R_1 dividem os antipsicóticos em três grupos principais. Um grupo, representado pela clorpromazina, possui uma cadeia alifática em C_1. Os compostos como a clorpromazina, com três carbonos na cadeia ligada a uma amina (—CH_2—CH_2—CH_2—$N(CH_3)_2$) possuem características antipsicóticas, enquanto compostos com apenas dois carbonos, como a prometazina, são usualmente mais anti-histamínicos ou anticolinérgicos por natureza e possuem poucos efeitos antipsicóticos. Um segundo grupo, representado pela tioridazina, possui um anel piperidínico em R_1 ligado à cadeia de carbonos. Esses fenotiazínicos normalmente possuem menor efeito sedativo que os agentes alifáticos, mas são mais sedativos que o próximo grupo. Um terceiro grupo, representado pela proclorperazina, contém um anel piperazínico

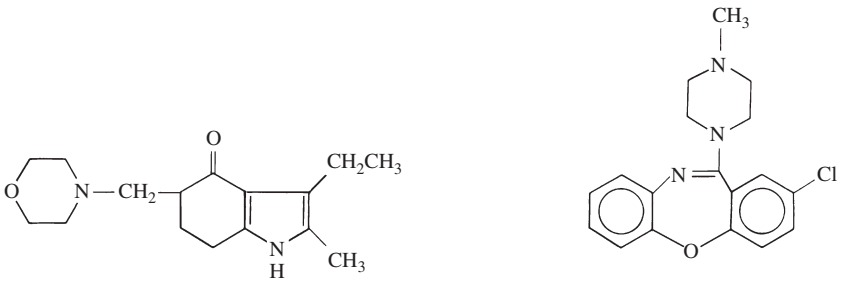
TABELA **12-3**

Comparação das Afinidades Antagonistas Relativas em Receptores de Fármacos Antipsicótipos Atípicos e Típicos

FÁRMACO	ORDEM DE AFINIDADE						
Clorpromazina	$\alpha_1 \geq$	5-HT_2 >	**D_2** >	D_1 >	M >	α_2	
Haloperidol	sigma =	**D_2** >	$D_1 = D_4$	α_1 >	5-HT_2		
Clozapina	M >	5-$HT_{2,6,7}$ =	H_1 =	α_1 =	α_2 =	D_4 >	D_1
Olanzapina	5-HT_2 >	M_1 >	α_1 =	**D_2** =	H_1 >	D_1	
Risperidona	5-HT_{2A} >	**D_2** =	α_1 =	α_2 >>	M		
Quetiapina	α_1 =	H_1 =	**D_2** =	5-HT_2 >	D_1		
Ziprasidona	5-HT_{2A} =	5-HT_{1A} (agonista) >	**D_2** >	α_1 >	H_1		
Aripiprazol	**D_2** (agonista parcial) >	5-HT_{1A} (agonista parcial) >	5-HT_{2A} >>	5-HT_{2C} >	D_4 >	α_1 >	H_1

A tabela mostra a afinidade relativa pelos receptores D_2. Alguns dos outros fármacos também podem ligar-se a outros receptores. Os receptores D_2 estão em **negrito**, para dar ênfase.

5-HT, 5-hidroxitriptamina; α, α-adrenérgico; *D,* dopaminérgico; *M,* muscarínico; *H,* histaminérgico; =, igual ao tipo seguinte de receptor; ≥, maior ou igual ao tipo seguinte de receptor; >, maior que o tipo seguinte de receptor; >>, muito maior que o tipo seguinte de receptor.



Molindona **Loxapina**

FIGURA **12-2** Fórmulas estruturais da molindona e da loxapina.

na cadeia de carbonos em R_1. Os fármacos desse grupo são os mais potentes dos três como agentes antipsicóticos, mas também são os que apresentam maior probabilidade de produzir efeitos colaterais extrapiramidais. Pequenas modificações na estrutura dessas moléculas podem aumentar ou abolir a atividade antipsicótica. Os antipsicóticos tioxantênicos, representados pelo tiotixeno, são bastante similares aos fenotiazínicos e são formados quando o nitrogênio do anel central é substituído por um átomo de carbono.

Butirofenonas

Os antipsicóticos butirofenonas não possuem relação química com os fenotiazínicos, mas contêm um núcleo estereoquimicamente relacionado (Fig. 12-1). O único antipsicótico da classe das butirofenonas disponível nos Estados Unidos é o haloperidol. O droperidol (outra butirofenonas) é comercializado como antipsicótico em alguns países, mas nos Estados Unidos é ocasionalmente utilizado principalmente para reduzir náuseas e vômitos associados à anestesia e à cirugia. Em combinação com o opioide fentanila, é também utilizado para obter sedação profunda (Cap. 48).

Diidroindolonas

A estrutura da molindona está ilustrada na Figura 12-2. Esse composto não apresenta relação estrutural com os fenotiazínicos, tioxantenos ou butirofenonas. O perfil farmacológico e clínico da molindona lembra bastante o do grupo piperazina dos fenotiazínicos. A ziprasidona, outra diidroindolona, é um agente antipsicótico atípico do ponto de vista farmacológico e será discutida adiante.

Dibenzoxazepinas

A loxapina (Fig. 12-2) é o único dibenzoxazepínico disponível nos Estados Unidos. A estutura desse composto possui sete membros em seu anel central e lembra um ATC. Entretanto, a loxazepina não parece possuir atividade antidepressiva. De maneira similar à molindona, esse fármaco possui um perfil clínico e farmacológico semelhante ao dos fenotiazínicos piperazina.

Difenilbutilpiperidinas

A pimozida, um derivado difenilbutilpiperidina, é uma butirofenona modificada na qual um grupo ceto da cadeia lateral foi substituído por uma estrutura 4-fluorofenil. A pimozida é um antagonista seletivo do receptor dopaminérgico D_2 que possui efeitos antipsicóticos e efeitos colaterais Parkinson-símiles típicos. A pimozida foi aprovada pela *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) para o tratamento da síndrome de Tourette, uma condição caracterizada por tiques motores e fônicos, mas é utilizada na Europa para o tratamento da esquizofrenia. O penfluridol (outra difenilbutilpiperidina) está sendo investigada em ensaios clínicos nos Estados Unidos para o tratamento da síndrome de Tourete. Ambos os agentes apresentam prolongada meia-vida.

Dibenzodiazepínicos

A clozapina (Fig. 12-3) é a única dibenzodiazepina disponível nos Estados Unidos. Sua estrutura química é bastante parecida com a da loxapina, mas, diferentemente desta, é classificada como um antipsicótico atípico em função de seu baixo risco de causar efeitos colaterais extrapiramidais. Há evidências de que a clozapina melhora os sintomas positivos e negativos da esquizofrenia e pode reverter a progressão dos sintomas esquizofrênicos. A clozapina também bloqueia receptores muscarínicos, 5-$HT_{2,6,7}$, α_1-adrenérgicos, e D_1, D_2 e D_4. O uso da clozapina pode causar efeitos adversos importantes, especialmente agranulocitose, convulsões e hipotensão. Em casos raros, pode levar à miocardite e à cardiomiopatia.

Tienobenzodiazepínicos

A olanzapina (Fig. 12-4) é um antipsicótico atípico aprovado para uso clínico. Suas ações inibitórias nas sinapses de monoaminas são similares às ações da clozapina, exceto pelo fato de que a olanzapina possui uma afinidade muito maior pelos receptores D_2 (Tabela 12-3). O seu uso acarreta menos efeitos adversos que a clozapina, particularmente agranulocitose.

Benzisoxazóis

A risperidona é um agente neuroléptico que combina ações antagonistas nos receptores D_2 e 5-HT_2 (às vezes denominado antagonista serotoninérgico-dopaminérgico). Além da propriedade antipsicótica, tem efeitos terapêuticos similares ao haloperidol, mas, em baixas doses, é considerado como atípico, pois é relativa-

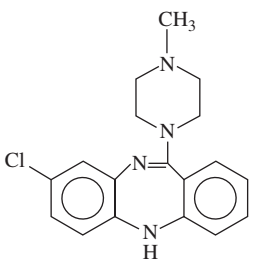
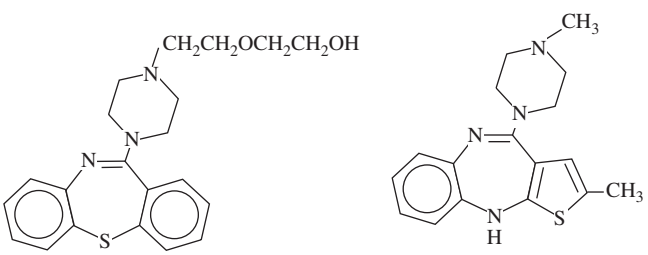


FIGURA **12-3** Fórmula estrutural da clozapina.



Quetiapina **Olanzapina**

FIGURA **12-4** Fórmulas estruturais da quetiapina e da olanzapina.

mente livre de efeitos extrapiramidais. A paliperidona é um metabólito ativo da risperidona com um perfil farmacológico similar ao desta última.

Outros fármacos que possuem atividade antipsicótica atípica

Existem outros fármacos com atividade antipsicótica atípica. A quetiapina (um dibenzotiazepínico) (Fig. 12-4) é eficaz para o tratamento dos sintomas positivos e negativos. A ziprasidona (uma diidroindolona) possui ações similares à risperidona. A ziprasidona pode induzir síndrome do QT longo. O aripiprazol é um derivado diidrocarbostirílico com um espectro de ação particular. Ele age como um agonista parcial nos receptores D_2, D_3 e 5-HT_{1A} e como um antagonista nos receptores 5-HT_{2A}; causa poucos dos efeitos colaterais normalmente associados aos fármacos antipsicóticos. Tal fato parece ser uma questão de grau apenas, pois em alguns pacientes são observados os efeitos colaterais típicos do bloqueio dopaminérgico.

Outros antipsicóticos

Os fármacos experimentais que apresentam o maior potencial para uso clínico são aqueles com elevada seletividade para receptores localizados em áreas específicas do cérebro. Os derivados benzamídicos sulpirida, remoxiprida e amisulprida podem bloquear os receptores D_2 preferencialmente no sistema mesolímbico em comparação com o estriado, o que pode explicar a sua eficácia clínica com uma baixa incidência de efeitos colaterais extrapiramidais. A sulpirida vem sendo utilizada há anos como antipsicótico na Europa, mas ainda está em fase de ensaios clínicos nos Estados Unidos. Diversos fármacos com indicação primária para outras condições clínicas vêm sendo utilizados como antipsicóticos, e outros ainda não estão aprovados para uso nos Estados Unidos atualmente.

Os benzodiazepínicos são utilizados principalmente como fármacos ansiolícos e hipnóticos. No entanto, as indicações clínicas para esse grupo de fármacos expandiram-se recentemente para cobrir alguns distúrbios psicóticos. Demonstrou-se que o diazepam, clordiazepóxido, alprazolam, clonazepam e lorazepam são úteis clinicamente no tratamento de alguns sintomas da esquizofrenia, distúrbios esquizoafetivos, agressividade, agitação e delírio. Os benzodiazepínicos possuem características antipsicóticas apenas marginais quando utilizados isoladamente, sendo mais úteis como coadjuvantes dos agentes antipsicóticos padrão.

Efeitos Farmacológicos

A clorpromazina é um fármaco antipsicótico típico clássico. Os antipsicóticos típicos incluem fenotiazínicos, tioxantenos, haloperidol, molindona, loxapina e pimozida, com características neurofarmacológicas e efeitos adversos semelhantes. No entanto, os efeitos adversos podem variar em frequência e gravidade de acordo com o grupo do fármaco. A clozapina é o protótipo para os antipsicóticos atípicos.

Efeitos antipsicóticos

Embora o exato mecanismo de ação dos fármacos antipsicóticos seja desconhecido, todos possuem a capacidade de bloquear receptores de dopamina no cérebro. Para os agentes antipsicóticos típicos, a dose necessária para aliviar os sintomas positivos da psicose está intimamente associada à afinidade do fármaco pelo bloqueio do receptor D_2.

Existem diversas vias dopaminérgicas no sistema nervoso central (SNC) (Tabela 12-2) que, quando antagonizadas pelos antipsicóticos, podem explicar a sua eficácia terapêutica e alguns de seus efeitos colaterais. A ação antipsicótica pode ser atribuída ao bloqueio do trato mesolímbico/mesocortical, que possui um papel importante em relação a comportamento, alerta, reforço positivo, função cognitiva, comunicação e respostas psicológicas. Embora o bloqueio da dopamina no trato mesolímbico/mesocortical pareça ser fundamental para a eficácia antipsicótica, a inibição do reforço positivo pode contribuir para a elevada taxa de abandono do tratamento que é, em média, de 74% ao longo de 18 meses de terapia. A disfunção motora extrapiramidal é resultante do bloqueio da via nigroestriatal e os distúrbios endócrinos (amenorreia, dismenorreia) são causados pelo bloqueio do sistema hipotálamo-adenohipófise. Dois efeitos dos antipsicóticos podem estar relacionados com o bloqueio dos receptores dopaminérgicos no tronco cerebral. O bloqueio desses receptores na zona de gatilho quimiorreceptora bulbar parece contribuir para as ações eméticas dos fármacos antipsicóticos. Já o bloqueio dos receptores de dopamina no bulbo ou no tronco cerebral pode estar envolvido na alteração da regulação do apetite. Existem também interneurônios dopaminérgicos no bulbo olfatório e na retina. A esquizofrenia e a doença de Parkinson causam alterações no olfato, as quais não parecem estar relacionadas com a dopamina. Na retina, as células dopaminérgicas podem regular a adaptação à luz.[55]

Em comparação com fármacos mais antigos, os agentes antipsicóticos atípicos parecem ser mais eficazes para os sintomas negativos da esquizofrenia e tendem a causar menos efeitos colaterais extrapiramidais. Além disso, esses fármacos (p. ex., clozapina) parecem ser mais eficazes no tratamento de pacientes com esquizofrenia resistentes a outros fármacos. O motivo exato de sua maior eficácia nesses casos é desconhecido. Embora os antipsicóticos atípicos bloqueiem quase todas as vias dopaminérgicas centrais, a clozapina, um antipsicótico atípico, pode bloquear seletivamente as vias dopaminérgicas mesolímbicas e mesocorticias. Essa seletividade pode explicar a sua eficácia no tratamento da esquizofrenia e a ausência relativa de efeitos colaterais extrapiramidais e endócrinos.

Existem várias hipóteses propostas para essa seletividade. A primeira está relacionada com a ação desses fármacos sobre receptores dopaminérgicos específicos. A clozapina liga-se mais fortemente aos receptores D_1 e D_4 que os antipsicóticos clássicos. Os receptores D_4 são abundantes em partes mesolímbicas do cérebro. Entretanto, alguns estudos sugeriram que o bloqueio seletivo dos receptores D_4 não confere propriedades atípicas. Outros antipsicóticos atípicos e clássicos possuem afinidade significativa por receptores D_3, que também estão presentes em grande quantidade na parte mesolímbica do cérebro. No entanto, a afinidade dos fármacos antipsicóticos pelos receptores D_3 é geralmente inferior que por receptores D_2, e é também difícil estabelecer a contribuição dos receptores D_3 na esquizofrenia.

A segunda hipótese é de que outros tipos de receptores, em combinação com o bloqueio dopaminérgico, possam contribuir para o perfil atípico da clozapina. Esse fármaco exerce diversos efeitos sobre receptores 5-HT, um dos quais é o potente antagonismo sobre receptores 5-HT_{2A}, com uma afinidade maior que para receptores D_2. Essa ligação parece contribuir para a capacidade da clozapina em aliviar os sintomas negativos da esquizofrenia. A afinidade limitada pelos receptores D_2 e o maior bloqueio dos receptores 5-HT_2 são comumente observados nos novos agentes, caracterizados como fármacos antipsicóticos atípicos (antagonistas serotoninérgicos-dopaminérgicos). A clozapina também se liga a receptores muscarínicos, o que pode contribuir para a redução dos efeitos colaterais extrapiramidais; a receptores de histamina, o que pode colaborar na redução da ansiedade; e por fim a receptores α-adrenérgicos, o que pode provocar queda da pressão arterial.

A terceira hipótese é que, ao bloquear apenas uma fração dos receptores D_2, o fármaco apresenta um espectro atípico. Os pacientes com doença de Parkinson não exibem efeitos colaterais extrapiramidais típicos até que cerca de 80% dos neurônios dopaminérgicos no estriado estejam comprometidos. Um agente antipsicótico que reduza os sintomas psicóticos de maneira eficaz com doses que ocupem menos de 70% dos receptores de dopamina causará menos efeitos colaterais extrapiramidais.

Uma quarta (mas relacionada) hipótese é que os agonistas dopaminérgicos parciais podem estimular certo grau de tônus dopaminérgico, tal que os efeitos colaterais típicos não se manifestem, mas ao mesmo tempo prevenir uma ativação excessiva do receptor pelo fato de ocupá-lo e assim competir com a dopamina liberada endogenamente, que promove os sintomas psicóticos. Deste modo seria alcançado um balanço mais correto da transmissão dopaminérgica. O aripiprazol é o melhor exemplo desse tipo de agente atualmente disponível. Ele provoca poucos efeitos colaterais e novas indicações para o seu uso estão sendo investigadas.

Por fim, uma quinta hipótese para a ação antipsicótica atípica propõe que os novos agentes podem se dissociar rapidamente dos

receptores D_2, o que explicaria seus efeitos atípicos. O aripiprazol tem atividade agonista parcial em receptores D_2, D_3 e 5-HT_{1A} e antagonista em receptores 5-HT_2.

O perfil atípico da clozapina pode ser devido à sua potente atividade anticolinérgica, ao efeito bloqueador sobre receptores 5-HT_{2A}, e à limitada ocupação de receptores D_2 (<60%) em doses terapêuticas. A olanzapina, a risperidona e a paliperidona possuem menor ligação aos receptores D_2 e maior ligação aos receptores 5-HT_2 e raramente provocam discinesias.[25] A quetiapina possui efeitos terapêuticos e espectro de efeitos colaterais similares aos da olanzapina.

Efeitos sedativos

Os fenotiazínicos e antipsicóticos correlatos causam sedação na administração inicial, mas há desenvolvimento de tolerância após uma a quatro semanas, de modo que o paciente se torna progressivamente mais alerta à medida que o tratamento continua. A sedação é o efeito colateral do uso da clozapina relatado com mais frequência e, para essa classe de fármacos, parece não haver desenvolvimento de tolerância ao efeito antipsicótico. Diferentemente dos sedativos, como os barbitúricos, a clorpromazina não causa depressão da formação reticular. No entanto, ela eleva o limiar para a estimulação sensorial que chega ao nível da formação reticular, de modo que há redução da atividade eferente da formação reticular em resposta à estimulação sensorial. Como a esquizofrenia pode ser, em parte, resultante de um "enxurrada" contínua de informações aferentes ao cérebro, a redução desses estímulos aferentes pelos antipsicóticos pode explicar parcialmente a sua eficácia clínica.

Efeitos extrapiramidais

Os efeitos colaterais extrapiramidais causados pelos fármacos antipsicóticos incluem distonias agudas, uma síndrome Parkinsonsímile, acatisia e discinesia tardia. Os diversos tipos de fenotiazínicos provocam efeitos colaterais extrapiramidais em diferentes graus; em ordem descendente de potência: piperazinas, alifáticos e piperidinas. Esses compostos seguem ordem inversa no que diz respeito à sua potência anticolinérgica, o que pode explicar por que a flufenazina e o haloperidol, que são anticolinérgicos discretos, normalmente causam efeitos colaterais extrapiramidais; enquanto a tioridazina, um fármaco anticolinérgico mais potente, provoca menos distúrbios motores. Mais recentemente, a atenção tem sido voltada para o papel dos receptores 5-HT_2 na redução dos sintomas extrapiramidais e distonias. Como pode ser observado na Tabela 12-3, a inibição exercida pela clorpromazina sobre o receptor 5-HT_2 é mais potente que sobre os receptores muscarínicos. Além disso, muitos fármacos antipsicóticos mais recentes que possuem características atípicas também bloqueiam receptores 5-HT_2. A molindona e a loxapina possuem o mesmo potencial de causar reações extrapiramidais que a clorpromazina. O haloperidol pode apresentar alguns efeitos particulares sobre a função motora. Ele é metabolizado dando origem a um metabólito potencialmente neurotóxico, o que pode afetar adversamente as células dopaminérgicas na substância negra, induzindo doença de Parkinson. O haloperidol também bloqueia receptores sigma, os quais, no núcleo rubro, participam da geração de distonias (crises oculógiras e torcicolo) associadas ao uso de neurolépticos. Essa observação pode ser particularmente importante no caso de distonias faciais, pois os receptores sigma são também expressos nos núcleos de nervos cranianos.

Os fármacos utilizados no tratamento da doença de Parkinson (Cap. 15) podem ser utilizados para antagonizar alguns distúrbios motores induzidos pelos antipsicóticos, com exceção da levodopa, que não é útil nesses casos. Como os receptores de dopamina são bloqueados pelos fármacos antipsicóticos, a levodopa (precursora de dopamina) torna-se menos eficaz para o tratamento do parkinsonismo farmacológico do que os anticolinérgicos, anti-histamínicos e amantadina, os quais agem por outros mecanismos.

A discinesia tardia é um distúrbio extrapiramidal que se manifesta após o tratamento prolongado com antipsicóticos. A maioria dos efeitos colaterais extrapiramidais dos fármacos antipsicóticos ocorre durante sua administração e desaparece quando o uso é interrompido, mas a discinesia tardia se desenvolve após o uso prolongado e pode ser irreversível. Acredita-se que essa condição seja secundária ao desenvolvimento de supersensibilização dos receptores dopaminérgicos em gânglios da base em resposta ao seu bloqueio crônico. Estima-se que a discinesia tardia afete de 15 a 20% dos pacientes em tratamento prolongado com um fármaco antipsicótico típico. A discinesia tardia consiste em movimentos anormais, rápidos e alternados da língua e de áreas periorais; caretas; tiques; movimentação do nariz; e outros movimentos anormais. Pode, às vezes, envolver as extremidades e o tronco, e pode se tornar grave o suficiente de modo a afetar os padrões de respiração e alimentação. Em contraste com outros efeitos colaterais extrapiramidais, a discinesia tardia não regride com a redução da dose ou a interrupção do uso do fármaco.

Esse efeito colateral não é normalmente observado até que o antipsicótico seja retirado ou tenha a sua dose diminuída. O único tratamento consistente da discinesia tardia consiste em aumentar a dose do antipsicótico que primeiro a provocou. Tal procedimento leva a um círculo vicioso e a um sério dilema terapêutico. Os antipsicóticos típicos causam esse efeito colateral. O clonazepam pode ser útil em casos leves, e a toxina botulínica pode permitir o controle de grupos musculares superativos.[50] O risco de desenvolver discinesia tardia é menor com os agentes atípicos como a clozapina, risperidona e aripiprazol. O aripiprazol pode ser útil no tratamento de alguns casos, mas ainda não há experiência suficiente sobre sua eficácia em longo prazo. A baixa incidência de efeitos colaterais extrapiramidais e a aparente ausência de discinesia tardia são motivos adicionais para o interesse nos fármacos antipsicóticos atípicos.

Limiar convulsivo

A maioria dos antipsicóticos, incluindo a clozapina, reduz o limiar convulsivo. A incidência de convulsões induzidas por antipsicóticos é de cerca de 1%, mas chega a aproximadamente 7% em pacientes epilépticos que fazem uso desses fármacos. A convulsão é quase sempre do tipo tônico-clônica generalizada. O risco de provocar esse efeito é maior para a clorpromazina que para a flufenazina, o tiotixeno ou a molindona. A redução no limiar convulsivo parece estar inversamente relacionada com a potência antipsicótica do fármaco e pode depender do tipo específico de receptores de dopamina bloqueado (D_1 ou D_2) ou, possivelmente, do bloqueio de receptores sigma ou de alterações na sensibilidade de receptores provocadas pelo tratamento prolongado. A probabilidade de ocorrer uma convulsão é maior em pacientes com história de convulsões ou em condições nas quais as convulsões são mais prováveis, como durante a interrupção do uso de fármacos sedativos-hipnóticos.

Outros efeitos no sistema nervoso central

Embora a clorpromazina possa deprimir os centros respiratórios bulbares, as doses terapeuticamente ativas normalmente causam pouco ou nenhum efeito sobre os mesmos. Entretanto, se um fármaco sedativo-hipnótico, ansiolítico ou opioide for dado a um paciente em uso de medicação antipsicótica, a soma dos efeitos depressores pode resultar em depressão respiratória clinicamente evidente. Os pacientes idosos podem ser mais suscetíveis à depressão respiratória. Nesses pacientes, o uso de antipsicóticos aumenta o risco de pneumonia e óbito, e os agentes "típicos" apresentam tanto risco quanto os "atípicos". Os antipsicóticos, incluindo a clozapina, podem afetar a termorregulação por ação sobre o hipotálamo. Pode ocorrer hipotermia ou hipertemia, dependendo da temperatura ambiente.

Efeito antiemético

A clorpromazina é um antiemético eficaz e foi utilizada durante muito tempo com esse propósito. (Os neurolépticos que ainda são utilizados no tratamento de náuseas incluem proclorperazina e droperidol.) A ação antiemética é exercida sobre a zona de gatilho quimiorreceptora e não no centro de vômito. A doença do movimento (cinetose) é menos responsiva a antagonistas dopaminérgicos que a anticolinérgicos e anti-histamínicos.

Sistema endócrino

As alterações no sistema endócrino podem resultar, em parte, de ações sobre o hipotálamo. A maioria dos efeitos endócrinos dos antipsicóticos está relacionada com modificações na secreção de

hormônios hipofisários. Um efeito bastante evidente é a hiperprolactinemia provocada pelo bloqueio dos receptores dopaminérgicos. A estimulação dos receptores de dopamina na adenohipófise normalmente inibe a liberação de prolactina. A clorpromazina pode causar lactação e amenorreia ou retardar a ovulação e a menstruação em mulheres, e pode provocar ginecomastia e impotência ou redução da libido em homens. Dentre os agentes atípicos, a maior incidência de tais efeitos é com a risperidona, e a menor com a clozapina e o aripiprazol.[48] A clorpromazina reduz a eliminação urinária de estrógenos, progestinas e 17-hidroxicorticosteroides. Foram observados efeitos tanto diuréticos como antidiuréticos em seres humanos e animais, embora uma discreta diurese pareça ser o efeito predominante em seres humanos. A clozapina causa poucos efeitos colaterais endócrinos em função de sua relativa falta de efeito sobre os receptores dopaminérgicos na adenohipófise. O uso de vários agentes antipsicóticos atípicos pode levar a ganho de peso e a efeitos diabetogênicos. O ganho de peso é mais observado com a olanzapina.

Sistema nervoso autônomo

Os fenotiazínicos podem provocar os seguintes efeitos colaterais em função de suas características antimuscarínicas: visão turva; constipação; redução da sudorese, da salivação, da secreção gástrica e do tônus intestinal. Os fenotiazínicos também possuem características anti-histamínicas, antitriptaminérgicas e antiadrenérgicas que tornam ainda mais complexo o seu padrão de atividades centrais e periféricas. A ocorrência de boca seca associada ao uso de diversos neurolépticos está correlacionada significativamente com a potência do bloqueio de receptores α_1-adrenérgicos, histamínicos H_1 e dopaminérgicos D_1.[45] Os efeitos autônomos do haloperidol, molindona e loxapina são similares, embora mais fracos, aos efeitos dos fenotiazínicos. Um dos efeitos colaterais da clozapina e da olanzapina é a hipersalivação.[47] Quase sempre esse fenômeno é mais proeminente durante o sono; o mecanismo responsável é desconhecido. Embora os efeitos autônomos dos antipsicóticos possam ser inconvenientes, normalmente há desenvolvimento de tolerância a essas reações.

Sistema cardiovascular

A hipotensão ortostática pode resultar de ações centrais e periféricas dos antipsicóticos (bloqueio dos receptores α-adrenérgicos) (Tabela 12-1), enquanto a taquicardia e o aumento do fluxo sanguíneo coronariano são resultantes de reflexos cardiovasculares centrais compensatórios. A hipotensão ortostática é observada com mais frequência com o uso de clozapina e de fenotiazínicos alifáticos e piperidínicos; e com menos frequência, com as piperazinas (Tabela 12-4). No tratamento de emergência do colapso vasomotor induzido por fenotiazínicos, o uso de epinefrina está contraindicado, pois a ação bloqueadora α-adrenérgica dos fenotiazínicos pode provocar "reversão da ação da epinefrina"[ii] e uma queda ainda mais acentuada da pressão arterial. Nessa condição, é preferível empregar norepinefrina ou fenilefrina, que não possuem ação significativa sobre os receptores β_2-adrenérgicos. A clorpromazina possui um efeito depressor direto sobre o coração e uma ação antiarrítmica, que podem ser, em parte, causados pelo seu efeito anestésico local. Os reflexos vasculares mediados pelos centros vasomotores do tronco cerebral são deprimidos pela clorpramazina. O haloperidol raramente causa efeitos hipotensivos importantes, mas comumente apresenta a taquicardia como efeito colateral.

Muitos agentes antipsicóticos e antidepressivos podem causar ou exacerbar a condição conhecida como síndrome do QT longo (Cap. 24). Essa síndrome está associada a uma maior probabilidade de *torsades de pointes*, uma arritmia potencialmente fatal. A causa mais frequente é uma redução da função dos canais de K^+ cardíacos, responsáveis pela repolarização do coração (Cap. 24). A ocorrência de tal condição é observada com o uso de fenotiazínicos, butirofenonas, pimozida, tioridazina, mesoridazina e vários agentes antipsicóticos atípicos (Tabela 12-4). O risco para esse efeito colateral é maior com a ziprasidona. Sabe-se que a clozapina bloqueia os receptores D_4, que são encontrados em abundância no coração, o que pode contribuir para o risco cardiovascular observado com esse fármaco.

Absorção, Destino e Eliminação

O metabolismo dos fármacos antipsicóticos é complexo.[43] A maioria dos agentes é metabolizada pelas isoformas P450 CYP2D6 ou CYP3A4.[12] Outras isoformas podem também estar envolvidas no metabolismo desses fármacos (1A2, 2B6, 2C9); no fígado e no cérebro ocorre a participação de flavina monoxigenases (Tabela 12-5). A olanzapina é essencialmente conjugada com ácido glicurônico e pode ser vantajosa quando o metabolismo oxidativo está reduzido. Sabe-se que as isoformas P450 CYP2D6 e CYP1A2 apresentam polimofismos genéticos, e os estudos iniciais sugerem que os pacientes que sejam metabolizadores lentos podem apresentar uma toxicidade antipsicótica maior que os metabolizadores normais. Embora os metabólitos de vários fármacos antipsicóticos sejam ativos, seus efeitos antipsicóticos não são tão potentes quanto os dos compostos originais. A meia-vida plasmática dos fármacos antipsicóticos não é um real indicador de suas prolongadas durações de ação. A meia-vida dos fenotiazínicos varia de 20 a 40 horas, mas a solubilidade lipídica dos fármacos e de seus metabólitos faz com que os mesmos permaneçam nos tecidos por longos períodos.

Efeitos Adversos

Os efeitos colaterais mais problemáticos dos agentes antipsicóticos, particularmente dos fenotiazínicos e das butirofenonas, são os distúrbios extrapiramidais, que consistem em tremor, acatisia, distonia, bradicinesia e discinesia. Pode ser necessário interromper a terapia em pacientes que apresentem distúrbios motores pronunciados e intratáveis. O uso de agentes atípicos pode ajudar a reduzir esse problema. O uso de um fármaco anticolinérgico, antihistamínico ou amantadina pode reduzir os sintomas Parkinsonsímiles e, menos rapidamente, a inquietação motora da acatisia sem comprometer a terapia antipsicótica. As reações distônicas agudas (p. ex., torcicolo, caretas faciais, crises oculógiras) são também tratadas com fármacos anti-histamínicos e antimuscarínicos de ação central, como a difenidramina e a benztropina.

A discinesia tardia é um distúrbio motor problemático em função de seu efeito incapacitante e de sua resistência ao tratamento farmacológico. Esse efeito adverso é irreversível ou muito lentamente reversível. A baixa incidência de respostas extrapiramidais à clozapina e aos agentes atípicos deu nova esperança de que esses efeitos colaterais inconvenientes dos antipsicóticos possam ser separados dos seus efeitos terapêuticos.

Existem outros efeitos adversos que também podem ser graves o suficiente para necessitar de ajuste na dose ou interrupção do uso do medicamento. Essas reações podem manifestar-se como icterícia colestática, discrasias sanguíneas ou respostas dermatológicas. Estas podem aparecer sob a forma de dermatite de contato, urticária ou fotossensibilidade.

A clozapina pode causar algumas reações adversas graves. Ela foi inicialmente retirada do mercado após descobrir-se que provocava agranulocitose em aproximadamente 1% da população de pacientes. O fármaco foi reintroduzido com a condição de que todos os pacientes que a utilizassem fossem continuamente monitorados com relação a alterações hematológicas. O uso da clozapina também está associado a uma maior incidência de convulsões em comparação com outros fármacos antipsicóticos.[20] Foi também relatada a ocorrência de hipotensão ortostática e colapso cardiovascular e respiratório e, para tais, foram propostos alguns fatores predisponentes. A sedação excessiva e o colapso respiratório podem estar associados ao uso concomitante de agentes depressores, incluindo os benzodiazepínicos. A inversão vasomotora da epinefrina (causada pelo bloqueio de receptores α-adrenérgicos pela clozapina) pode contribuir para o declínio da pressão arterial. Essas toxicidades são mais prováveis em situações de variações rápidas nas concentrações sanguíneas do fármaco, o que pode

[ii]Nota da Revisão Científica: Trata-se do clássico "fenômeno da inversão vasomotora da adrenalina", em geral demonstrado em aulas práticas sobre sistema nervoso autônomo simpático no curso de graduação em farmacologia. Nessa oportunidade demonstra-se que, em animal sob bloqueio α-adrenérgico (p. ex., cão pré-tratado com prazosina), a injeção IV de epinefrina causa queda, e não aumento da pressão arterial.

TABELA **12-4**

Principais Efeitos Colaterais de Fármacos Antipsicóticos

AGENTE ANTIPSICÓTICO	DOSE EQUIVALENTE APROXIMADA (mg)	SEDAÇÃO	SINTOMAS EXTRAPIRAMIDAIS	EFEITOS ANTICOLINÉRGICOS	HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA	GANHO DE PESO	INTERVALO QT PROLONGADO/TdP
Agentes Convencionais (Típicos)							
Fenotiazínicos (alifáticos)							
Clorpromazina	100	+++	++	++	+++	++	+
Trifluprom azina	25	+++	++	+++	++	ND	ND
Piperazinas							
Flufenazina	2	+	+++	+	+	0/+	ND
Perfenazina	10	++	++	+	+	ND	ND
Proclorperazina	15	++	+++	+	+	ND	ND
Trifluoperazina	5	+	+++	+	+	ND	ND
Piperidinas							
Mesoridazina	50	+++	+	+++	++	+++	+
Tioridazina	100	+++	+	+++	+++	+++	++
Tioxanteno							
Tiotixeno	4	+	+++	+	++	ND	ND
Butirofenonas							
Haloperidol	2	+	+++	+	+	+	+
Droperidol*	2,5	++	ND	ND	++	ND	++
Difenilbutilpiperidina							
Pimozida	1	++	+++	++	+	ND	+
Diidroindolonas							
Molindona	10	++	++	+	+	0	ND
Ziprasidona	20	+	+	+	+	0/+	+
Dibenzoxazepínico							
Loxapina	15	+	++	+	+	ND	ND
Agentes Novos (Atípicos)							
Dibenzodiazepínico							
Clozapina	50	+++	+	+++	++	++++	+
Tienobenzodiazepínico							
Olanzapina	5	+++	+	+++	++	++++	+
Dibenzotiazepínico							
Quetiapina	50	++	+	0	++	++	+
Benzisoxazólico							
Risperidona	2	+	+ a ++	0	+	++	+
Diidrocarbostirílico							
Aripiprazol	15	0/+	0/+	0/–	0/+	0/+	0/–

O nível e o risco para cada efeito adverso são indicados pelo número de sinais +.
* Não utilizado para tratamento de psicose nos Estados Unidos.
ND, não há dados disponíveis; *TdP, torsades de pointes.*

ocorrer pelo ajuste da dose ou pelo uso de outros fármacos que desloquem a clozapina de seus locais de ligação ou que alterem seu metabolismo.

Normalmente, os efeitos adversos menos graves dos antipsicóticos incluem hipotensão ortostática e síncope, xerostomia, congestão nasal, retenção urinária, constipação e alterações na temperatura corporal (usualmente hipotermia). O tratamento prolongado com doses elevadas de fenotiazínicos pode provocar uma pigmentação azul-acinzentada na pele exposta diretamente à luz do sol.

Os agentes antipsicóticos podem provocar ganho de peso debilitante em pacientes esquizofrênicos. A preocupação com esse efeito colateral é maior com os agentes atípicos mais recentes.[7] Quase todos os antipsicóticos causam ganho de peso e um aumento associado nos níveis de colesterol e triglicerídeos (Tabela 12-4). Embora o ganho de peso raramente seja um efeito colateral grave, ele reduz a aderência ao tratamento. O ganho de peso é observado com mais frequência com a clozapina e a olanzapina em comparação com a molindona e com a ziprasidona.[32] A causa do ganho de peso é desconhecida, mas pode estar associada ao bloqueio dos receptores de histamina ou de dopamina.

Um efeito idiossincrático raro, mas às vezes fatal, usualmente associado a antipsicóticos potentes como haloperidol e flufenazina, é a síndrome neuroléptica maligna. Ela é caracterizada por contrações musculares disseminadas e sustentadas, níveis flutuantes de consciência, disfunção autônoma e febre. O tratamento da síndrome neuroléptica maligna inclui interrupção imediata do uso do fármaco e medidas de suporte. O uso do relaxante muscular dantroleno pode trazer certo benefício. A bromocriptina (um agonista dopaminérgico) pode também ser útil. Pode ser necessário o resfriamento físico para reduzir a febre. Acredita-se que o risco de desenvolver a síndrome neuroléptica maligna com o uso da clozapina seja muito baixo, mas alguns casos foram relatados. As interações medicamentosas dos fármacos antipsicóticos estão resumidas na Tabela 12-6.

A incidência de muitos dos efeitos colaterais associados a fármacos antipsicóticos típicos parece ser mais baixa com o uso do antipsicótico agonista parcial aripiprazol. Esse fármaco apresenta efeitos extrapiramidais reduzidos, liberação de prolactina diminuída, mínimo ganho de peso e discreto efeito sobre o intervalo QT.

Usos Terapêuticos Gerais

Na atualidade os fármacos antipsicóticos são utilizados pricipalmente para o tratamento de estados psicóticos. No entanto, a ampla variedade de efeitos farmacológicos dos fenotiazínicos levou ao seu uso como antieméticos, em medicação pré-operatória para relaxar e acalmar o paciente, como anti-histamínicos e anti-helmínticos (em preparações veterinárias). Os antipsicóticos podem ser utilizados para controlar a fase de mania do transtorno bipolar. Os fenotiazínicos também podem ser utilizados para o controle das alucinações associadas à abstinência aguda do álcool e para o tratamento do soluço intratável. Como mencionado anteriormente, a pimozida possui uma aplicação especial no tratamento da síndrome de Tourette.

Em função da menor ocorrência de efeitos colaterais e da maior eficácia dos fármacos antipsicóticos atípicos, é possível prever uma ampliação das indicações para esses agentes. Foram propostas muitas novas aplicações para esses fármacos em crianças, incluindo autismo, comportamento disruptivo[iii], esquizofrenia juvenil resistente ao tratamento e transtornos pervasivos do desenvolvimento da infância[iv]. Outras indicações para pacientes adultos incluem transtorno marginal de personalidade, transtorno delirante, primeiro episódio de esquizofrenia, transtornos de humor com características psicóticas (aripiprazol), transtorno obsessivo-compulsivo, síndrome de polidipsia, transtornos esquizoafetivos e problemas de personalidade. Os agentes antipsicóticos atípicos devem ser usados com muita cautela na psicose relacionada com a demência em pacientes idosos, pois seu uso tem sido associado a um aumentado risco de óbito nessa população.[24] Há poucos estudos controlados que deem suporte a essas indicações, exceto para o uso de olanzapina no tratamento de mania aguda.

Embora a dose necessária dos fármacos antipsicóticos normalmente esteja dentro de um espectro estreito para a maioria dos pacientes, ela pode variar consideravelmente. Os ajustes posológicos são realizados frequentemente, com base na resposta clínica do paciente e nos efeitos colaterais. As concentrações plasmáticas eficazes podem apresentar amplas variações entre os pacientes, e a sua determinação não tem grande utilidade. Geralmente, o tratamento com agentes antipsicóticos é ininterrupto e de duração indefinida.

As preparações antipsicóticas de depósito de longa duração, como enantato de flufenazina, decanoato de flufenazina e decanoato de haloperidol, são convenientes para pacientes com problema de aderência. Essas formas injetáveis são eficazes por duas a três semanas após a obtenção e a estabilização das concentrações sanguíneas terapêuticas. Normalmente é possível utilizar uma menor dose total do fármaco, pois são evitados os problemas relacionados com a absorção no trato gastrintestinal. Em geral, as formulações de depósito são seguras em pacientes jovens em boas condições físicas. Uma desvantagem desse modo de administração é que o fármaco não pode ser retirado caso ocorra algum efeito adverso, e às vezes é difícil conseguir estabilização dos níveis terapêuticos.

Durante décadas, antipsicóticos como fenotiazínicos, tioxantenos e butirofenonas foram os fármacos de escolha no tratamento da esquizofrenia. Atualmente, olanzapina, quetiapina e, possivelmente, baixas doses de risperidona, são os agentes de escolha e de particular emprego em casos de esquizofrenia refratária aos anti-

TABELA **12-5**

Metabolismo de Fármacos Antipsicóticos Selecionados

	1A2	2B	2C9	2C19	2D6	3A4	FMO
Clorpromazina	S				S	S	S
Haloperidol					S, Inh	S	
Tioridazina					S, Inh		
Pimozida						S	
Clozapina	S, Ind	Ind	Inh	S, Inh	S	S, Ind	S
Risperidona					S	S	
Olanzapina*	S				S		S
Quetiapina						S	
Ziprasidona						S	
Aripiprazol					S	S	

Dados de Flockart DA: Cytochrome P450 drug interaction table. Indiana University, Department of Medicine, Division of Clinical Pharmacology, 2003. Disponível em: http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/. Acessado em 27 de julho de 2009.

O título das colunas se refere às enzimas especificamente envolvidas no metabolismo do fármaco.

*Conjugada principalmente com ácido glicurônico.

FMO, Flavina monoxigenases; *Ind,* indutor; *Ini,* inibidor; *S,* substrato.

[iii]Nota da Revisão Científica: Os distúrbios de *comportamento disruptivo* envolvem padrões consistentes de comportamentos que "violam as regras". Todos os jovens desafiam algumas regras, especialmente as menos importantes, e tal comportamento eventual pode ser considerado normal até a adolescência. Delineia-se um problema de saúde mental quando esses eventos em jovens são rotineiros, violentamente opositivos e desafiadores da autoridade. Exemplos são os seguintes: desafio constante da autoridade de pais, professores e outras pessoas; contra-argumentação e recusa de obedecer a regras em casa e na escola; fuga da responsabilidade pelo mau comportamento ou erros; ressentimento e busca de vingança.

[iv]Nota da Revisão Científica: Por *comportamento disruptivo* entende-se um grupo de cinco distúrbios que se caracterizam por retardo do desenvolvimento de múltiplas funções básicas no que tange à socialização e à comunicação. A expressão foi introduzida pela APA (*American Psychiatry Association*) em 1980. São os seguintes: 1. Distúrbio desenvolvimental pervasivo sem outra especificação, que é o mais comum e também conhecido como autismo atípico; 2. Autismo (o mais bem conhecido); 3. Síndrome de Asperger; 4. Síndrome de Rett; e 5. Distúrbio desintegrativo da infância.

psicóticos mais antigos ou ainda quando a administração de outros antipsicóticos provocar efeitos adversos inaceitáveis. Como a molindona e a ziprasidona causam menor ganho de peso que os outros agentes, elas podem ser utilizadas quando essa preocupação for um fator importante. A clozapina é considerada um fármaco de segunda linha, principalmente por causa de seu potencial de provocar agranulocitose.

Implicações para a Odontologia

Como muitos indivíduos possivelmente farão uso de fármacos para o tratamento de distúrbios mentais em algum momento da vida, o dentista irá, inevitavelmente, encontrar esse tipo de paciente na sua prática clínica. Muitos pacientes podem fazer uso de mais de um fármaco, e podem utilizar várias outras substâncias ou fármacos (p. ex., álcool, medicamentos para tosse, aspirina, suplementos nutricionais) que podem não ser revelados na anamnese sobre a história médica. Muitos antipsicóticos podem exacerbar os efeitos depressores centrais dos sedativos-hipnóticos, ansiolíticos, anestésicos ou analgésicos opioides utilizados durante o tratamento odontológico. Sabe-se que a clorpromazina potencializa os efeitos dos anestésicos gerais e a depressão da função respiratória causada por opioides (Tabela 12-6). Os efeitos cardíacos da tioridazina podem ser potencializados pela hidroxizina, e as mesmas preocupações se estendem a outros anti-histamínicos. Os fármacos antipsicóticos e anti-histamínicos possuem atividade antimuscarínica importante e podem contribuir para a síndrome do QT longo.

A discinesia tardia tem importantes implicações para a Odontologia, pois compromete significativamente a musculatura facial. Os movimentos anormais da discinesia tardia normalmente se iniciam na musculatura orofacial, particularmente na língua, que apresenta movimentos alternados de protusão, retração e rolagem. Como os músculos orofaciais são afetados principalmente no início do desenvolvimento da discinesia tardia, o paciente com frequência acredita que o dentista pode resolver o problema.

Os indivíduos tratados com antipsicóticos fenotiazínicos normalmente o fazem por um longo período ou durante toda a vida. O uso prolongado de fenotiazínicos pode, eventualmente, causar redução na contagem de leucócitos, o que predispõe o paciente a infecções e candidíases orais frequentes. A tendência da clozapina em causar agranulocitose é um fator que pode aumentar a suscetibilidade a infecções.

A redução do fluxo salivar causada pelos antipsicóticos pode acarretar xerostomia e aumento da incidência de cáries. Por outro lado, a clozapina e a olanzapina podem induzir hipersalivação, principalmente durante a noite. Para esse efeito colateral, vários tratamentos foram propostos, incluindo o uso de anticolinérgicos de ação central (atropina, amitriptilina), periférica (glicopirrolato) ou local (ipratrópio sublingual). Tentou-se, com algum sucesso, a inibição central da salivação usando adesivos de clonidina (um agonista α-adrenérgico). Para os casos mais complicados propõem-se injeções de toxina botulínica, que bloqueia a transmissão neuronal para a glândula parótida.[42] No entanto, esses tratamentos podem contribuir para o risco de problemas odontológicos relacionados com a xerostomia.[44]

TABELA **12-6**

Interações de Fármacos Antipsicóticos* com Outros Fármacos

FÁRMACO DE USO ODONTOLÓGICO OU COMERCIALIZADO SEM RECEITA	POSSÍVEL RESPOSTA QUANDO COMBINADO COM UM FÁRMACO ANTIPSICÓTICO
Prometazina	Depressão do SNC
Barbitúricos	Depressão do SNC
Benzodiazepínicos	Colapso cardiovascular e respiratório com a clozapina
Anestésicos gerais (inalatórios ou intravenosos)	Depressão do SNC (especialmente depressão respiratória)
Etanol	Depressão do SNC
Analgésicos opioides	Depressão do SNC, depressão respiratória (especialmente com petidina), miose
Anti-histamínicos	Depressão do SNC, efeito anticolinérgico
Epinefrina	Inversão vasomotora da epinefrina, hipotensão ortostática
Anticolinérgicos	Toxicidade anticolinérgica: arritmias, alucinações, inibição gastrintestinal
Inibidores metabólicos (eritromicina, claritromicina)	Elevação das concentrações sanguíneas de antipsicóticos
Fármacos ligados a proteínas	O deslocamento da clozapina pode provocar reações adversas

* Principalmente os fenotiazínicos, tioxantenos, butirofenonas, molindona e loxapina.
SNC, Sistema nervoso central.

ANTIDEPRESSIVOS

Numerosos mecanismos são responsáveis pelos efeitos dos fármacos antidepressivos conhecidos. (Tabela 12-7). A maioria dos antidepressivos clinicamente utilizados aumenta as concentrações cerebrais sinápticas de 5-HT, de NE, ou de ambas, fato que fundamenta a hipótese das monoaminas dos distúrbios afetivos.[8] O aumento na concentração dos neurotransmissores pode ser detectada em poucas horas após a administração dos medicamentos.

Estudos que empregam dietas deficientes em triptofano (o aminoácido precursor da 5-HT) demonstraram que pacientes com depressão em tratamento com ISRSs apresentam retorno dos sintomas de depressão poucas horas após ingerir tais dietas. As mulheres parecem ser mais sensíveis à restrição de triptofano. No entanto, essa não reverte os efeitos dos antidepressivos seletivos

TABELA **12-7**

Medanismos de Ação dos Fármacos Antidepressivos

MECANISMO	EXEMPLOS DE FÁRMACOS
Bloqueio da recaptura de 5-HT	ATCs, a maioria dos fármacos de segunda e de terceira geração, ISRSs
Bloqueio da recaptura de NE	ATCs, a maioria dos fármacos de segunda e de terceira geração
Inibição da MAO	Inibidores da MAO, erva de São João*
Bloqueio dos autorreceptores pré-sinápticos	Mirtazapina
Bloqueio da recaptura de dopamina	Bupropiona
Bloqueio dos gradientes de Na^+ necessários para muitos transportadores de recaptura de neurotransmissores	Erva de São João
Ações neuroprotetoras	ISRSs, anticonvulsivantes, Li^+
Facilitação do GABA	Alprazolam
Ajuste hormonal	Estrógenos, levotiroxina

* Apenas em doses elevadas.
5-HT, 5-hidroxitriptamina; *ATCs,* antidepressivos tricíclicos; *GABA,* ácido γ-aminobutírico; *MAO,* monoamino-oxidase; *NE,* norepinefrina; *ISRSs,* inibidores seletivos da recaptura de serotonina.

para a NE. A inibição seletiva da síntese de NE com metirosina desencadeia os sintomas da depressão em pacientes tratados com antidepressivos bloqueadores da recaptura de NE e em pacientes não tratados com depressão latente. Os pacientes que respondem ao tratamento com ISRSs não exibem os sintomas depressivos quando fazem uso de metirosina. Pacientes sadios não apresentam sintomas de depressão após depleção de triptofano ou tratamento com metirosina. Em conjunto, esses resultados sugerem que a 5-HT, NE ou ambas podem ter papel na depressão; e que o fator predominante pode variar conforme o paciente.

Um importante desafio para a hipótese das monoaminas é o tempo necessário para a manifestação da atividade antidepressiva plena, que na prática clínica pode variar de duas a oito semanas. Esse período de latência é longo o suficiente para que haja uma considerável reorganização da estrutura celular. Parte dessa demora pode estar simplesmente relacionada com a farmacocinética dos antidepressivos, cuja meia-vida é de 24 horas em média. É necessário o transcurso de pelo menos quatro a cinco dias para que os fármacos alcancem o equilíbrio plasmático, o que no entanto não explica completamente a demora em sua totalidade. A ação dos antidepressivos está fortemente associada aos neurotransmissores 5-HT e NE. O conhecimento da 5-HT no SNC é particularmente importante para entender os mecanismos da ação antidepressiva. Os núcleos da rafe contêm a maioria dos neurônios que sintetizam 5-HT no encéfalo, os quais se projetam para amplas áreas do cérebro (Tabela 12-8).[29]

No animal desperto, os neurônios da rafe que contêm 5-HT em geral encontram-se tonicamente ativos, a um ritmo de despolarização de aproximadamente 5 Hz, mantida por correntes despolarizantes de Ca^{2+} e hiperpolarizantes de K^{+}. Essas células podem também responder à atividade fásica, como sons altos. Os impulsos aferentes para as células serotoninérgicas compreendem impulsos aferentes excitatórios tônicos pelas catecolaminas (NE do *locus coeruleus* [LC] e dopamina da área tegmentar ventral) e impulsos excitatórios fásicos glutamatérgicos. Acredita-se que os impulsos aferentes noradrenérgicos ativem receptores α_1 excitatórios presentes em neurônios serotoninérgicos da rafe. Há também a presença de 5-HT extracelular, que pode ser originada de uma retroalimentação colateral da rafe ou possivelmente de uma fonte não sináptica, que pode ser um "vazamento"dos próprios neurônios serotoninérgicos.[40] Sabe-se também da existência de uma via aferente inibitória GABAérgica.

Uma hipótese atual para explicar parte da demora em se obter os efeitos terapêuticos é dada a seguir. Os fármacos antidepressivos produzem um aumento no tônus serotoninérgico nos núcleos da rafe. Entretanto, devido ao grande número de receptores autorreguladores pré-sinápticos (autorreceptores), a liberação de 5-HT é agudamente "desligada" nesses núcleos. Com a exposição contínua aos antidepressivos, há uma dessensibilização ou infrarregulação (*downregulation*) dos autorreceptores, o que permite um aumento da liberação de 5-HT nos terminais sinápticos ("ligados"). Essa liberação aumentada pode causar infrarregulação de alguns receptores de 5-HT pós-sinápticos em campos terminais. No tronco cerebral, o núcleo da rafe inerva reciprocamente o LC e pode inervar de maneira recíproca as áreas dopaminérgicas, como a área tegmentar ventral e o córtex. Essas inervações têm efeito cooperativo em camadas adicionais de controle e interação. Além disso, a demora no início da ação antidepressiva sugere que possa haver alguma forma de remodelamento celular.

Há muito tempo suspeita-se de que a NE esteja envolvida na depressão. Uma grande quantidade de NE é encontrada no LC, cujos neurônios projetam-se para áreas distantes, como o telencéfalo. Os neurônios do LC respondem não apenas a diversos estímulos externos fásicos e relacionados com o estresse ("luta ou fuga"), mas também participam de estados cerebrais tônicos, incluindo o ciclo sono-vigília e o despertar. O LC pode estar envolvido na mediação de ansiedade, depressão, crises de pânico e transtorno do estresse pós-traumático. Embora numerosos peptídeos possam alterar a atividade do LC, uma das influências mais interessantes é o aumento da taxa de disparo induzida pelo hormônio liberador de corticotropina (que pode mediar o envolvimento de corticosteroides em resposta a condições de estresse).

As ações da NE são mediadas por vários tipos de receptores (receptores α_1, α_2 e β_1 adrenérgicos) (Capítulo 6). As modificações nos sistemas noradrenérgicos ligadas à depressão incluem alterações no número e na função dos receptores α_2 no cérebro e plaquetas de pacientes deprimidos e redução na contagem de células e na tirosina hidroxilase no LC em vítimas de suicídio. A clonidina (um agonista α_2) pode aumentar a liberação do hormônio do crescimento e do hormônio tireoestimulante em pacientes normais. Em pacientes deprimidos, a magnitude dessas respostas hormonais está reduzida a aproximadamente 50% dos indivíduos controle. O teste com a clonidina pode identificar um traço depressivo.

O uso de antidepressivos por longo prazo diminui o número de receptores β-adrenérgicos pós-sinápticos no cérebro, sem afetar significativamente os receptores α_1 pós-sinápticos. Esse efeito pode ser explicado pelo fato de que um aumento na NE sináptica, resultante dos efeitos pré-sinápticos dos antidepressivos (infrarregulação dos receptores α_2-adrenérgicos autorregulatórios), é capaz de afetar os receptores adrenérgicos de maneira diferente (há infrarregulação de receptores β-adrenérgicos, mas não de α_1). Conquanto ainda seja investigado o modo pelo qual essas alterações possam ser benéficas para um paciente deprimido, o aumento na NE sináptica em conjunto com uma alteração no perfil de receptores adrenérgicos pós-sinápticos parece ser a base para os efeitos terapêuticos dos fármacos antidepressivos. Tanto os ATCs como os ISRSs e a terapia eletroconvulsiva levam a alterações similares. O efeito dos fármacos antidepressivos sobre a dinâmica da 5-HT é análoga à dinâmica da NE. O mecanismo pelo qual os antidepressivos atuam parece depender das modificações diferenciais entre os vários receptores e seus processos de sinalização. Embora essa seja uma hipótese útil para explicar as ações de algumas classes de fármacos antidepressivos, ela não fornece uma explicação completa para o efeito de todos eles.

Alguns desses achados têm sido a base de investigações destinadas a acelerar o início da ação dos antidepressivos. As estratégias testadas incluem o bloqueio dos autorreceptores 5-HT_{1A} somatodendríticos com pindolol (um β-bloqueador comercialmente dis-

TABELA **12-8**

Vias Serotoninérgicas Fundamentais para Ação dos Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina (ISRSs)

PROJEÇÃO DO MESENCÉFALO (RAFE) PARA	POSSÍVEL EFEITO ISRS	SINAIS DA DESREGULAÇÃO
Córtex pré-frontal	Alívio da depressão	Depressão
Hipocampo, córtex límbico	Alívio do transtorno do pânico	Anedonia, ansiedade, pânico, disfunção sexual
Gânglios da base	Alívio do transtorno obsessivo-compulsivo	Agitação; efeitos colaterais extrapiramidais, incluindo acatisia, tremor Parkinson-símile e rigidez
Hipotálamo	Alívio de transtornos alimentares	Bulimia e transtorno de compulsão alimentar periódica, alteração na regulação na prolactina
Medula espinal (corpos celulares pontinobulbares)	Disfunção sexual	Inibição de ejaculação e orgasmo

ponível que, coincidentemente, também bloqueiam receptores 5-HT_{1A})[5], e o uso de antidepressivos que bloqueiam os receptores adrenérgicos α_2 ou β. Atualmente, apenas poucos estudos demonstraram eficácia com essas técnicas.[6] Demonstrou-se que a privação do sono da manhã produz uma reversão rápida, ainda que temporária, da depressão e da depressão do transtorno bipolar, embora nem todos os pacientes respondam de maneira positiva. Houve diversas tentativas de prolongar os efeitos benéficos utilizando terapia com luz clara, mas até hoje essas observações carecem de explicações.

Os ATCs e os inibidores da MAO, às vezes denominados antidepressivos de primeira geração, possuem muitas características em comum: ambos são eficazes em um amplo espectro de síndromes depressivas (apesar de 20 a 30% dos pacientes não serem responsivos à farmacoterapia); apresentam longa latência para o ínicio do efeito terapêutico; e estão associados a efeitos colaterais problemáticos. Os fármacos mais recentes (antidepressivos de segunda e de terceira geração), como amoxapina, maprotilina, bupropiona, trazodona, nefazodona e mirtazapina, foram introduzidos para superar as desvantagens dos compostos de primeira geração. Esse grupo heterogêneo de agentes possui em comum uma eficácia antidepressiva, mas varia em suas ações particulares, que estão listadas no Quadro 12-1.

Os ISRSs constituem uma importante classe de fármacos adicionada ao armamentário farmacológico para o tratamento da depressão. Como o nome do grupo indica, esses fármacos possuem maior seletividade farmacológica que os ATCs e seu potencial de eficácia terapêutica é acompanhado de poucos efeitos colaterais. Os efeitos terapêuticos dos ISRSs são também notados somente após duas a três semanas. A fluoxetina foi o primeiro fármaco dessa classe aprovado para uso nos Estados Unidos. A fluoxetina tornou-se rapidamente bastante popular em função da sua eficácia na depressão maior e na depressão refratária. Ela também possui poucos efeitos colaterais em comparação com os fármacos mais antigos. Os ISRSs aprovados mais recentemente – sertralina, fluvoxamina, paroxetina e citalopram – demonstram um perfil farmacológico parecido, diferindo da fluoxetina pricipalmente pelas suas características farmacocinéticas. Por causa da segurança relativa desses agentes, as investigações sobre sua eficácia em uma ampla variedade de distúrbios de comportamento fizeram com que suas indicações para uso se ampliassem. Os ISRSs podem ser mais benéficos em mulheres, e os ATCs, em homens.

Apesar de bloquearem preferencialmente a captação de 5-HT, a venlafaxina e a duloxetina são classificadas como agentes seletivos que bloqueiam a recaptura de NE e 5-HT (inibidores seletivos da recaptura de norepinefrina e serotonina). A atomoxetina e a reboxetina são inibidores da recaptura de norepinefrina. A erva de São João apresenta um espectro de ação particular, pois bloqueia a recaptura de 5-HT, NE, dopamina, GABA, glicina e glutamato, mas nenhuma ação de bloqueio de receptores reconhecida.

QUADRO **12-1**

Ações dos Fármacos Antidepressivos

Fármacos Que Inibem a Recaptura de NE e 5-HT com Potências Similares (Diferença Igual ou Inferior a 20 Vezes)
Amitriptilina
Amoxapina*
Atomoxetina
Clomipramina
Desipramina
Doxepina
Duloxetina
Imipramina
Nefazodona
Nortriptilina
Protriptilina

Fármacos Que Inibem a Recaptura de 5-HT com Maior Potência (>50 Vezes Que a Recaptura de NE)
Citalopram
Fluoxetina
Fluvoxamina
Paroxetina
Sertralina
Trazodona†
Venlafaxina†

Fármacos Que Inibem a Recaptura de NE com Maior Potência (Cerca de 500 Vezes Mais Que a Recaptura de 5-HT)
Maprotilina

Fármacos Que Possuem Pouco Efeito sobre a Recaptura de 5-HT e NE
Bupropiona
Mirtazapina

* Bloqueia também a recaptura de dopamina.
†Não classificada como inibidor seletivo da recaptura de serotonina.
5-HT, 5-hidroxitriptamina; *NE*, norepinefrina.

Antidepressivos Tricíclicos

Química e relações estrutura-atividade

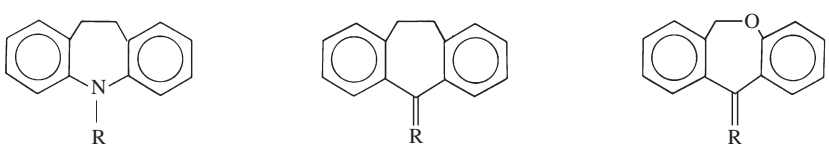
Uma pequena modificação na estrutura do anel fenotiazina originou um grupo de fármacos completamente novo, os antidepressivos tricíclicos (ATCs). O nome desses compostos deve-se à estrutura de um anel triplo formada por dois grupos benzeno conectados por um anel de sete membros (Fig. 12-5).

O protótipo dos ATCs é a imipramina, um derivado dibenzazepínico. Dentre os análogos estruturais da imipramina estão os dibenzocicloeptadienos, nos quais um átomo de carbono é substituído por um nitrogênio no anel central, e as dibenzoxepinas, nas quais um átomo de oxigênio substitui um dos grupos metileno no anel central da molécula do dibenzocicloeptadieno. O protótipo dos dibenzocicloeptadienos é a amitriptilina, e o dos dibenzoxepínicos é a doxepina.

As substituições em R (Fig. 12-5) normalmente envolvem grupos aminopropil que podem ser derivados amino dimetil ou monometil. Compostos como imipramina, amiltriptilina e doxepina possum dois grupos metil no átomo de nitrogênio da cadeia lateral e são aminas terciárias. A desipramina, a nortriptilina e a protriptilina possuem um grupo metil e são aminas secundárias.

Efeitos farmacológicos

De maneira similar aos fármacos antipsicóticos, os ATCs exercem ações terapêuticas úteis sobre o SNC e causam diversos efeitos colaterais. As características comuns dos fármacos antidepressivos



Dibenzazepina **Dibenzocicloeptadieno** **Dibenzoxepina**

FIGURA **12-5** Fórmulas estruturais dos anéis tricíclicos dos antidepressivos dibenzazepina, dibenzocicloeptadieno e dibenzoxepina.

incluem o bloqueio do transportador de recaptura de 5-HT ou do transportador de recaptura de NE, ou de ambos, receptores de histamina (H_1), receptores muscarínicos e receptores α_1-adrenérgicos, além de uma ação anestésica local.

Sistema nervoso central. Em indivíduos sadios os ATCs inicialmente causam sonolência, letargia e, frequentemente, aumento na sensação de ansiedade. Com a administração contínua, o indivíduo pode apresentar alterações no pensamento e se tornar cada vez mais confuso. Pelo contrário, os pacientes deprimidos em uso de ATCs por aproximadamente duas a três semanas tornam-se menos confusos e apresentam melhora do humor. Os efeitos indesejáveis sobre o SNC incluem tontura, cefaleia, sensação de cabeça vazia, delírio e alucinações.

Todos os ATCs parecem ter em comum a capacidade de inibir a recaptura de NE ou 5-HT ou de ambas em terminações nervosas pré-sinápticas centrais. Normalmente, a maioria dos transmissores liberados na fenda é recapturada pela terminação nervosa pré-sináptica, armazenada e disponibilizada para novo uso (Cap. 11). Por bloqueio dessa recaptura, os ATCs aumentam a concentração de NE ou 5-HT ou de ambas em sinapses centrais críticas. Tal aumento na concentração daquelas aminas biogênicas leva a alterações nos receptores discutidas anteriormente e causa efeito antidepressivo.

Sistema nervoso autônomo. Os ATCs são anticolinérgicos mais potentes que seus análogos fenotiazínicos. É comum a ocorrência de boca seca, constipação, retenção urinária e alterações oftálmicas (visão turva e midríase), especialmente com as aminas terciárias.[38] Paradoxalmente, há relatos eventuais de sudorese excessiva, embora em doses muito elevadas a pele se torne seca. Outro efeito colateral que pode reduzir a aderência do paciente ao tratamento é a disfunção sexual (incluindo perda de libido, ereção e ejaculação prejudicadas e anorgasmia). A disfunção sexual parece estar associada ao bloqueio periférico colinérgico e α-adrenérgico ou também ao excessivo tônus serotoninérgico sobre alguns receptores 5-HT (Tabela 12-1).

Sistema cardiovascular. Os ATCs podem provocar hipotensão e taquicardia compensatória. Essa classe de fármacos pode afetar o coração de maneira similar aos antiarrítmicos classe 1, como a quinidina e a procainamida.[18] Há relatos de ocorrência de prolongamento do intervalo QT, achatamento da onda T e várias arritmias. Principalmente em idosos a ocorrência de hipotensão postural é comum, provavelmente por causa do bloqueio dos receptores α_1-adrenérgicos. Dado que os ATCs bloqueiam a recaptura de catecolaminas, eles podem aumentar a resposta às catecolaminas liberadas endogenamente ou aos fármacos simpatomiméticos de ação direta que são transportados de maneira ativa para as terminações nervosas adrenérgicas.

Absorção, destino e eliminação

Os ATCs são rapidamente absorvidos no trato gastrintestinal. Os fármacos distribuem-se amplamente pelo organismo e ligam-se fortemente a proteínas plasmáticas e teciduais. Muitos metabólitos ativos são formados no fígado por reações de oxidação microssômica, incluindo N-desmetilação. Subsequentemente, os agentes são inativados por conjugação com ácido glicurônico e eliminados. Cerca de dois terços de uma dose única são eliminados na urina e um terço nas fezes, ao longo de vários dias. Os ATCs são metabolizados por várias isoformas de P450, com envolvimento particular de CYP1A2, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4.[15]

Efeitos adversos

Os ATCs podem causar inicialmente ansiedade ou sensação de fadiga e fraqueza (Tabela 12-9), mas há desenvolvimento de tolerância para esses efeitos. Embora esses agentes não causem os efeitos colaterais extrapiramidais observados com os antipsicóticos, eventualmente podem causar um leve tremor. Em alguns indivíduos foi relatada a ocorrência de tiques, ataxia e descoordenação. As ações anticolinérgicas dos ATCs provocam boca seca, midríase e retenção urinária e podem contribuir para distúrbios cardiovasculares. Esses efeitos são mais acentuados com a amitriptilina, que é um dos ATCs anticolinérgicos mais potentes, possuindo cerca de um oitavo da potência da atropina.

A superdosagem aguda, às vezes autoinfligida por pacientes suicidas, pode ser fatal e é caracterizada por excitação e depressão do SNC, efeitos anticolinérgicos e complicações cardiovasculares. Uma consequência potencial da superdosagem aguda que leva a risco de morte são as arritmias. Mesmo em doses terapêuticas convencionais, há aumento na incidência de morte súbita por infarto do miocárdio ou por arritmias ventriculares em pacientes com doença cardíaca. Diversos ATCs causam a síndrome do QT longo, que pode levar a *torsades de pointes*. Foram observadas fatalidades em crianças aparentemente sem problemas cardíacos preexistentes. Foram relatadas também a ocorrência de discrasias sanguíneas, *rash* cutâneo, fotossensibilização e icterícia colestática, muitas das quais são manifestações de reações alérgicas, mas com menos frequência que com os fenotiazínicos. Os ATCs também podem aumentar o risco de convulsões, particularmente com o uso de clomipramina. A probabilidade de convulsões está diretamente relacionada com a dose administrada e ao histórico de distúrbios convulsivos prévios.[41]

Outro problema importante para os pacientes em tratamento com antidepressivos são as interações medicamentosas adversas. A coadministração de ATCs e inibidores da MAO pode provocar ansiedade, vômitos, tremor, convulsões, coma e morte. Os ATCs também podem reduzir a ação anti-hipertensiva da guanitidina e a ação simpatomimética da anfetamina e tiramina, pelo bloqueio de sua captura pelas terminações nervosas. Os efeitos da clonidina (um agonista α_2) também são inibidos. As interações medicamentosas que o dentista deve considerar são discutidas a seguir e são similares às interações listadas na Tabela 12-6.

Inibidores da Monoamino-oxidase

Os inibidores da MAO envolvem vários compostos quimicamente independentes, que possuem em comum a capacidade de antagonizar a ação da MAO, que é a enzima responsável pela degradação metabólica das monoaminas endógenas epinefrina, NE, dopamina e 5-HT. Alguns desses inibidores, como a tranilcipromina, possuem relações estruturais com a anfetamina.

Efeitos farmacológicos

De modo similar aos ATCs, os inibidores da MAO aumentam a concentração de NE e 5-HT no SNC. Ao impedir a ação catabólica da MAO, os inibidores da MAO permitem o aumento de monoaminas nas terminações nervosas pré-sinápticas (Capítulos 6 e 11). Esse efeito aparentemente provoca alterações adaptativas nos receptores, similares às observadas com os ATCs. Embora esses efeitos estejam de acordo com a hipótese das monoaminas para depressão, os inibidores da MAO não são específicos para a MAO, pois também afetam outras enzimas e possuem ações não enzimáticas. Ainda não existe um entendimento claro do mecanismo da ação antidepressiva desse grupo de fármacos. A existência de pelo menos duas classes de MAO (MAO-A e MAO-B) no cérebro e de inibidores seletivos para MAO-A e MAO-B sugere, no entanto, que a inibição seletiva de formas específicas da MAO possa vir a ter um uso potencial. A moclobemida e a brofaromina (inibidores seletivos da MAO-A) são antidepressivos eficazes. Em contraste com a maioria dos outros inibidores da MAO, esses fármacos são inibidores reversíveis da MAO e possuem muitas vantagens em função da sua seletividade e duração de ação mais curta.

Em geral, os inibidores da MAO são considerados menos eficazes e possuem efeitos colaterais e interações medicamentosas mais sérias que os ATCs. Entretanto, esses fármacos são novamente utilizados, a partir da descoberta da sua eficácia na depressão atípica e de que em alguns estudos iniciais haviam sido utilizadas doses inadequadas. De maneira similar aos ISRSs, os inibidores da MAO também causam efeitos antiobsessivos, antipânico e ansiolíticos. Apesar disso, diversas precauções devem ser observadas no uso clínico desses compostos, principalmente no que diz respeito a interações medicamentosas e restrições dietéticas.

Os efeitos autônomos mais evidentes dos inibidores da MAO são observados sobre o sistema cardiovascular. Pode ocorrer hipotensão, por causa da diminuição da liberação de NE pelos nervos adrenérgicos periféricos (exceto na presença de fármacos simpa-

TABELA **12-9**

Principais Efeitos Adversos dos Fármacos Antidepressivos

FÁRMACO	ANTICOLINÉRGICO	SEDAÇÃO	HIPOTENSÃO ORTOSTÁTICA	PROLONGAMENTO DO INTERVALO QT	DISFUNÇÃO SEXUAL	GANHO OU PERDA DE PESO
Tricíclicos — Aminas Terciárias						
Amitriptilina	++++	++++	+++	TdP	+	++
Clomipramina	+++	++	++	+		+
Doxepina	++	+++	+++	+	+	++
Imipramina	++	++	+++	+	+	++
Trimipramina	++	+++	++	ND		++
Tricíclicos — Aminas Secundárias						
Amoxapina	+++	++	+	ND		+
Desipramina	+	+	+	+	+	+
Nortriptilina	++	++	+	+	+	+
Protriptilina	+++	+	+	ND		+
Agentes de Segunda e de Terceira Geração						
Maprotilina	++	++	+	ND		+
Mirtazapina	++	+++	++	TdP	0	++
Trazodona	+	++++	++	+	0	+, –
Nafazodona	0/+	++	+		0	0, +
Bupropiona	++	0/+		+/0	0	+, –
Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina (ISRSs)						
Fluoxetina	0/+	0/+	0/+	+	++	+, –
Paroxetina	0	0/+	0	+/0	++	+, –
Sertralina	0	0/+	0	+/0	++	+, –
Fluvoxamina	0/+	0/+	0	+	++	+, –
Citalopram	0/+	0/+	0/+	+/0	+	+, –
Venfalaxina*	0	0	0	+	++	0, –
Inibidores da Monoamino-oxidase (MAO)						
Tranilcipromina	+	+	0			+
Fenelzina	+	+	+			+

A gravidade dos efeitos adversos está indicada pelo número de sinais +.
* Pode induzir hipertensão; não classificada como ISRS.
ND, não há dados disponíveis; *TdP, torsades de pointes* consequente ao intervalo QT prolongado.

tomiméticos de ação indireta). O uso dos inibidores da MAO pode também causar taquicardia, boca seca, ondas de calor, diarreia, constipação, dificuldade de micção e impotência. Os inibidores da MAO antagonizam a transmissão de impulsos nervosos nos gânglios autônomos, entre os quais os gânglios simpáticos parecem ser os mais afetados.

Absorção, destino e eliminação

Os inibidores da MAO são rapidamente absorvidos no trato gastrintestinal. Ainda não se conhece completamente o destino metabólico dos inibidores da MAO, mas parece que os fármacos são rapidamente metabolizados e eliminados. A longa duração da ação (semanas) resulta de uma inativação irreversível da MAO, o que deve ser preocupante ao adicionar novas terapias após a interrupção do uso de um inibidor da MAO.

Efeitos adversos

A maioria dos inibidores da MAO originais foi retirada do mercado, pois provocavam sérios efeitos colaterais. Uma importante reação adversa dos inibidores da MAO que ainda são comercializados (e um dos principais problemas com os fármacos originais) é a hepatotoxicidade. Os inibidores da MAO podem também causar hipotensão ortostática e, em caso de superdosagem, manifestações excitatórias centrais como insônia, agitação, hiperreflexia e convulsões.

As interações medicamentosas constituem uma particular preocupação com os inibidores da MAO, pois podem ser perigosas e potencialmente fatais. Entre os fármacos que interagem com os inibidores da MAO encontram-se os ATCs e ISRSs, outras classes de antidepressivos, analgésicos opioides (especialmente a petidina), álcool e outros depressores do SNC, simpatomiméticos de ação indireta ou mista como anfetamina ou efedrina, simpatomiméticos metabolizados predominantemente pela MAO como a fenilefrina (comumente utilizada em preparações vendidas sem receita, como descongestionantes nasais), e precursores de monoaminas como a levodopa.

Além das interações medicamentosas, a ingestão de alimentos que contenham aminas pressoras de ocorrência natural, como a tiramina, pode liberar NE das terminações nervosas e precipitar crises hipertensivas agudas. Os pacientes tratados com inibidores da MAO possuem maiores estoques de NE disponível para liberação. Além disso, a tiramina ingerida, que é normalmente metabolizada pela MAO entérica e hepática, alcança a circulação sistêmica em quantidades maiores. Os alimentos que contêm aminas simpatomiméticas e que devem ser evitados incluem queijos envelhecidos (especialmente queijo cheddar e suíço), bebidas alcoólicas fermentadas (particularmente vinho Chianti), peixes enlatados, escargot, fígado, castanhas, feijões em geral, frutas cítricas, café e quase todos os produtos produzidos com leveduras. As crises hipertensivas precipitadas por tais alimentos são caracterizadas por intensa cefaleia, geralmente localizada na região occipital, e febre. É provável que esse tipo de interação medicamentosa se torne menos importante à medida que inibidores da MAO mais seletivos ou reversíveis sejam desenvolvidos.

A moclobemida, um fármaco inibidor reversível e seletivo para MAO-A, causa menos desse "efeito queijo".

Está contraindicado o uso de inibidores da MAO juntamente com ISRSs. Essa combinação pode precipitar a "síndrome da serotonina", que consiste em hipertermia, rubor facial, tontura, confusão, cefaleia, sudorese, febre, rigidez, mioclono ou tremor, distúrbios respiratórios, desconforto gastrintestinal e alterações no estado mental que variam desde delírio até coma. Essa interação medicamentosa pode ocorrer semanas após a interrupção do uso da fluoxetina em função de sua lenta eliminação do organismo (os metabólitos ativos dos ISRSs possuem meia-vida de 250 horas).

Antidepressivos de Segunda e Terceira Geração

Os antidepressivos de segunda e de terceira geração (ou antidepressivos atípicos) envolvem uma grande variedade de fármacos. A amoxapina (Fig. 12-6), um dibenzoxazepínico cuja estrutura química é semelhante à dos ATCs, é o metabólito N-desmetilado do antipsicótico loxapina. A amoxapina possui muitas características em comum com os agentes antipsicóticos atípicos e exibe efeitos antipsicóticos atípicos e antidepressivos, o que a torna útil para pacientes com transtornos psicóticos e de humor. A maprotilina é um fármaco relacionado com os ATCs, mas que contém uma estrutura tetracíclica (Fig. 12-6). A trazodona e a nefazodona (Fig. 12-6) são derivados triazólicos, destacando-se o fato de a trazodona possuir atividade bloqueadora de receptores 5-HT_2, além de ser um bloqueador de recaptura. A bupropiona (uma aminocetona) é estruturalmente diferente de todos os outros antidepressivos (Fig. 12-7). Trata-se de um discreto inibidor da recaptura de dopamina e de 5-HT e modesto bloqueador α_2-adrenérgico. Acredita-se que a mirtazapina (Fig. 12-7), um piperazinoazepínico, não bloqueie a recaptura de aminas, mas sim bloqueie diversos outros receptores (histamínicos H_1, 5-HT_2, 5-HT_3, α_2-adrenérgicos). Foi sugerida a utilização desse fármaco como coadjuvante da terapia com ISRSs.

Efeitos farmacológicos

Esses compostos diferem significativamente na sua seletividade de ação sobre a captura de monoaminas e sobre receptores de neurotransmissores.[51] A atividade farmacológica da amoxapina é similar à dos ATCs, mas ela bloqueia também receptores dopaminérgicos e 5-HT_{2A}, o que é responsável pelo efeito antipsicótico atípico. O Quadro 12-1 apresenta um resumo das diferenças na potência de inibição do transporte de 5-HT e de NE. A mirtazapina não é consistemente eficaz como agente antidepressivo.[54]

Absorção, destino e eliminação

Todos os agentes de segunda geração são bem absorvidos por via oral. As concentrações de pico dos fármacos são alcançadas em cerca de uma a três horas. A amoxapina é quase completamente metabolizada (um metabólito hidroxilado retém a atividade farmacológica) e eliminada na urina ao longo de vários dias. A trazodona dá origem a diversos metabólitos ativos, e de 70 a 75% de uma dose ingerida é eliminada na urina até 72 horas após a administração. O metabólito *m*-clorofenilpiperazina, um agonista 5-HT_2, é metabolizado pela CYP2D6 e pode acumular-se caso a atividade dessa enzima esteja baixa ou inibida. A bupropiona também

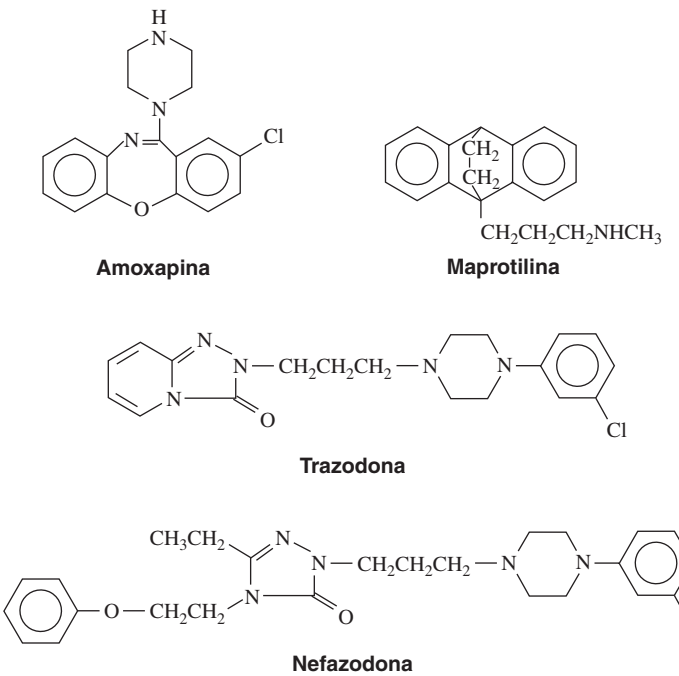


FIGURA **12-6** Fórmulas estruturais da amoxapina, da maprotilina, da trazodona e da nefazodona.

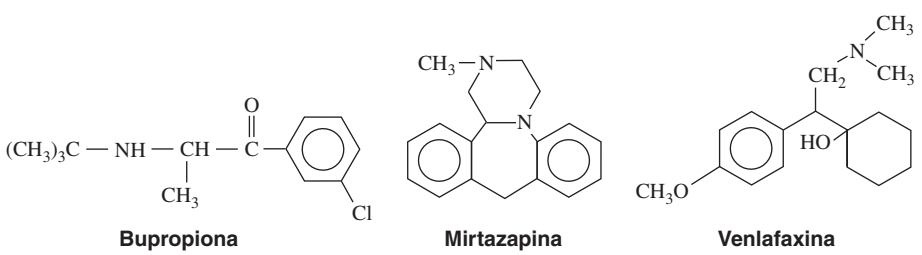


FIGURA **12-7** Fórmulas estruturais da bupropiona, da mirtazapina e da venlafaxina.

origina dois metabólitos ativos (incluindo hidroxibupropiona) que podem acumular-se e contribuir para a atividade antidepressiva por ação sobre a recaptura de NE. O pico de ação é observado em três horas, com uma meia-vida de aproximadamente 21 horas. A bupropiona é metabolizada pela CYP2B6, o que confere ao fármaco um importante perfil de interações medicamentosas. A sua cinética não é afetada pelo tabagismo. Quase 80% de uma dose administrada por via oral é eliminada na urina na forma de metabólitos inativos. A mirtazapina é metabolizada em diversos metabólitos por várias isoenzimas P450 e é eliminada principalmente na urina (75%). A venlafaxina é metabolizada em um metabólito ativo, a O-desmetil venlafaxina, e é eliminada pelas vias renal e hepática. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente cinco horas. Verificou-se que o anti-histamínico difenidramina inibe o metabolismo da venlafaxina.

Efeitos adversos

A amoxapina, maprotilina, trazodona, mirtazapina e nefazodona possuem efeitos colaterais em comum, incluindo sedação, efeitos antimuscarínicos e cardiovasculares, e *rash* cutâneo (Tabela 12-9). Entretanto, a incidência e gravidade dessas reações variam consideravelmente entre os fármacos. A toxicidade cardiovascular da amoxapina é praticamente idêntica à dos ATCs, enquanto a maprotilina possui menos efeito sobre o coração e, em contraste com os ATCs, provoca bradicardia discreta e redução da pressão arterial. A bupropiona causa efeitos cardiovasculares mínimos e muito raramente produz hipotensão ortostática. A venlafaxina pode causar efeitos hipertensivos dose-dependentes, prolongamento do intervalo QT, insônia, náuseas e vômitos, xerostomia, midríase e disfunção sexual. Ela também pode aumentar o risco de convulsões.

Cada um dos agentes de segunda e de terceira geração possui alguns efeitos colaterais próprios, que podem limitar sua utilização clínica. Em razão de sua atividade antidopaminérgica, a amoxapina produz efeitos colaterais extrapiramidais e pode aumentar a secreção de prolactina e causar amenorreia, ginecomastia e galactorreia. A trazodona pode causar priapismo persistente, necessitando de detumescência cirúrgica, o que pode resultar em impotência permanente. O priapismo pode estar relacionado com o bloqueio de receptores α_1- e α_2-adrenérgicos ou com a estimulação de receptores 5-HT_{2C} (pela *m*-clorofenilpipezarina).

A maprotilina e a bupropiona podem desencadear atividade convulsiva. Os fármacos que bloqueiam a recaptura de catecolaminas parecem estar associados a maior incidência de convulsões, especialmente a bupropiona. Esse fármaco foi retirado do mercado após sua introdução inicial por causa da ocorrência de convulsões, tendo sido reintroduzido com recomendação de doses mais baixas. A bupropiona está contraindicada para pacientes com epilepsia e em pacientes com história de bulimia ou anorexia nervosa, pois nestes há risco aumentado de convulsões. No Brasil esse fármaco é atualmente comercializado (para diferentes indicações) sob três nomes comerciais e uma formulação genérica, de modo que os pacientes não podem receber mais de um acidentalmente de uma vez, dado que o risco de convulsões é dose-dependente. Outros efeitos colaterais da bupropiona incluem cefaleia e boca seca, tremor, insônia, e possível indução de psicose. Mais raramente, a bupropiona pode causar *rash* cutâneo ou eritema multiforme (síndrome de Stevens-Johnson).

A nefazodona e alguns de seus metabólitos são inibidores potentes de CYP3A4, e a nefazodona é capaz de bloquear o metabolismo de numerosos fármacos. O uso de mirtazapina foi associado ao desenvolvimento de agranulocitose e convulsões em pequeno número de pacientes. Ela não deve ser administrada concomitantemente com inibidores da MAO. Um dos efeitos colaterais comuns dos antidepressivos é o ganho de peso que, em muitas condições, pode diminuir a aderência ao tratamento (Tabela 12-9).

A mirtazapina e a maprotilina, em conjunto com os ATCs doxepina, trimipramina e amitriptilina, estão entre os mais potentes bloqueadores de receptores da histamina, causando sedação e ganho de peso acentuados. Os antidepressivos de segunda e de terceira geração causam poucos efeitos colaterais na esfera sexual em comparação com os ATCs e ISRSs. A levodopa e os inibidores da MAO potencializam a toxicidade da bupropiona. O ritonavir, um agente antiviral metabolizado pela CYP2B6, potencializa os efeitos da bupropiona. A carbamazepina reduz as concentrações sanguíneas da bupropiona.

Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina

Os ISRSs (inibidores seletivos da recaptura de serotonina) atualmente aprovados para uso nos Estados Unidos são: fluoxetina, fluvoxamina, sertralina, paroxetina, citalopram e escitalopram (Fig. 12-8).

Efeitos farmacológicos

A seletividade dos ISRSs para a 5-HT constitui a base teórica para a sua maior especificidade em vários estados depressivos e menor ocorrência de efeitos colaterais, fato que até certo ponto também tem sido observado clinicamente. Ao inibir seletivamente a recaptura de 5-HT, esses fármacos promovem infrarregulação dos autorreceptores 5-$HT_{1B/D}$ inibitórios pré-sinápticos, o que facilita a transmissão de 5-HT e leva a alterações pós-sinápticas análogas às observadas com os ATCs. Assim como estes últimos, os ISRSs parecem causar infrarregulação de receptores β-adrenérgicos centrais, mas esse fenômeno não é um achado consistente. Apesar disso, esses resultados mais uma vez ilustram a complexidade da depressão e as similaridades farmacológicas dos antidepressivos eficazes.

Diversas vias serotoninérgicas estão envolvidas nos variados efeitos dos ISRSs (Tabela 12-8). Os ISRSs são úteis para o tratamento de outros distúrbios psiquiátricos nos quais a 5-HT parece estar envolvida, como os transtornos obsessivo-compulsivos, transtornos de pânico, vários transtornos alimentares, enxaqueca, fobia social, transtorno do estresse pós-traumático, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno de ansiedade social, e o transtorno disfórico pré-menstrual.

Absorção, destino e eliminação

A principal diferença entre os ISRSs é o perfil farmacocinético. A meia-vida de eliminação da fluoxetina é de aproximadamente 45 horas, em comparação com as 26 horas da sertralina, 21 horas da paroxetina e 14 horas da fluvoxamina. Em geral, esses fármacos são metabolizados pelas isoenzimas CYP2D6 e CYP3A4. A fluoxetina é metabolizada originando norfluoxetina, um metabólito ativo que possui meia-vida prolongada (sete dias) e que também é um inibidor de CYP2D6 e CYP3A4. A paroxetina possui metabólitos ativos que contribuem para o seu efeito farmacológico, enquanto os metabólitos da sertralina e da fluvoxamina são inativos. As longas meias-vidas desses compostos, particularmente da fluoxetina, são clinicamente relevantes ao considerar as interações medicamentosas.

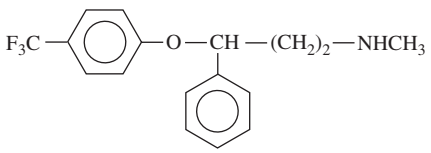
Efeitos adversos

Em comparação com os ATCs, os ISRSs possuem poucos efeitos anticolinérgicos e provocam menos sedação e menor letalidade em caso de superdosagem. Por possuírem apenas discretos efeitos anticolinérgicos, são especialmente úteis em pacientes idosos.

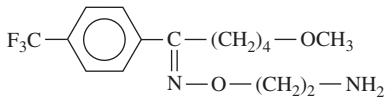
Os efeitos colaterais foram categorizados como de início rápido e de início tardio (Quadro 12-2). Os efeitos rápidos mais proeminentes incluem desconforto gastrintestinal (diarreia, náuseas, vômitos); a tolerância a esses efeitos pode ser observada após quatro a seis semanas. Os pacientes podem também apresentar ansiedade, agitação e distúrbios do sono. Pode não haver desenvolvimento de tolerância aos distúrbios do sono. Os efeitos de início tardio incluem ganho de peso, disfunção sexual (p. ex., anorgasmia e redução da libido), astenia (fraqueza) e sintomas de abstinência do fármaco. A intensidade dos efeitos colaterais de início tardio varia entre os ISRSs. A disfunção sexual é mais comum com a sertralina do que com a fluoxetina.

Há alguns relatos de efeitos colaterais motores dose-dependentes, incluindo acatisia, distonia, discinesia, discinesia tardia, bruxismo[v] e parkinsonismo.[13] Os receptores 5-HT_{1-4} estão localizados

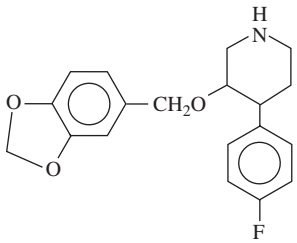
[v]Nota da Revisão Científica: Embora o termo "bruxismo" seja usado por muitos, o preferível seria *briquismo*, mais conforme à sua origem grega e evitando a (falsa) proximidade com as palavras "bruxa", "bruxo", como entusiasticamente ensinava o erudito Prof. Idel Becker (1910–1994), médico, linguista e ex-professor do Departamento de Anatomia da Faculdade de Odontologia e do Instituto de Ciências Biomédicas da USP de São Paulo.



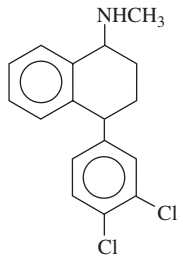
Fluoxetina



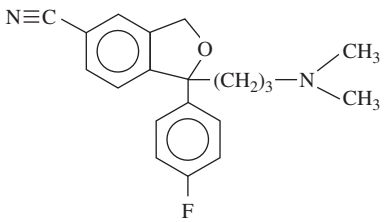
Fluvoxamina



Paroxetina



Sertralina



Citalopram

FIGURA **12-8** Fórmulas estruturais dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina e citalopram.

nos gângios da base ou estruturas relacionadas e podem participar da regulação da liberação de dopamina. Em pacientes idosos foi relatada a ocorrência de hiponatremia, que pode ser decorrente do efeito de 5-HT sobre a função mineralocorticoide. Após interrupção do uso prolongado do fármaco, os pacientes podem apresentar sintomas de abstinência, que são mais comuns com agentes de ação curta e são minimizados pela redução gradativa da dose.

Relatos de pensamentos suicidas induzidos pela fluoxetina foram amplamente divulgados pela mídia, mas esse problema nunca foi confirmado em estudos controlados. As taxas de suicídio basais (sem tratamento) em adolescentes são maiores que em adultos, e isso pode contribuir para a preocupação. As taxas de suicídio tendem a reduzir-se pelo alívio da depressão.[14,19,46] Podem ser necessários acompanhamento cuidadoso e atento aconselhamento durante o início do tratamento.

Interações medicamentosas

Existe a possibilidade de interação medicamentosa potencialmente fatal entre os ISRSs e os inibidores da MAO. Uma interação dessa natureza pode ser particularmente problemática na clínica quando o objetivo for introduzir um inibidor da MAO em substituição à fluoxetina por causa da longa duração de ação desta última. Numerosas interações medicamentosas são possíveis, pois determinados ISRSs competem com outros fármacos pelo metabolismo efetuado pelas isoenzimas CYP2D6 e CYP3A4. Fármacos como a cimetidina podem afetar o metabolismo da fluoxetina que, por sua vez, pode comprometer a biotransformação de fármacos como o propranolol e a carbamazepina. A fluoxetina reduz o metabolismo e prolonga significativamente a meia-vida dos ATCs quando administrados conjuntamente. Relatou-se aumento do sangramento em pacientes sob tratamento com varfarina, mas esse fato não está associado à inibição do metabolismo da varfarina.

Outros inibidores seletivos de aminas

Venlafaxina, duloxetina, atomoxetina e reboxetina. Trata-se de fármacos mais seletivos que os ATCs, mas também inibem a recaptura de NE. A venlafaxina e a duloxetina inibem mais a recaptura de serotonina que a de NE, enquanto a atomoxetina e a reboxetina inibem mais a recaptura de NE que a de serotonina. A venlafaxina (Fig. 12-7) atua seletivamente sobre a recaptura de 5-HT em baixas doses, mas bloqueia a recaptura de NE em doses mais altas.[51] A duloxetina inibe tanto a recaptura de serotonina quanto a de NE, mas possui pouco efeito como bloqueador de receptor. Ambos os fármacos são estruturalmente similares à fluoxetina. Os agentes que bloqueiam a recaptura de NE podem ampliar o espectro antidepressivo da duloxetina e da venlafaxina. Esses agentes são também utilizados para aliviar estados dolorosos crônicos. A duloxetina foi aprovada pela FDA para o tratamento de episódio depressivo maior e neuropatia diabética, e está sendo promovida para o tratamento da fibromialgia. A atomoxetina está aprovada para o tratamento do transtorno de déficit de atenção.

QUADRO **12-2**

Efeitos Colaterais dos Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina

Início Precoce, Transitórios
Náuseas
Ansiedade
Agitação
Distúrbios de sono/insônia

Início Tardio
Ganho de peso
Astenia
Disfunção sexual
Síndrome de abstinência

Absorção, destino e eliminação. A venlafaxina, a duloxetina e a atomoxetina são metabolizadas principalmente pelo CYP2D6. Alguns são inibidores discretos da CYP2D6. A venlafaxina é metabolizada originando o metabólito ativo O-desmetilvenlafaxina, cuja meia-vida é cerca do dobro da do fármaco original. A reboxetina é metabolizada principalmente pelo CYP3A4.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos incluem boca seca, insônia, visão turva, sudorese e constipação. A reboxetina e a atomoxetina podem aumentar a frequência cardíaca e a pressão arterial sistólica. Esses fármacos podem também reduzir a secreção de saliva à metade do controle.[38] Os inibidores puros ou mistos da recaptura de NE causam poucos efeitos colaterais na esfera sexual. Para esses fármacos foram relatadas interações medicamentosas com ISRSs, inibidores da MAO, ATCs, dextrometorfano e pentazocina, e com muitos outros substratos da CYP2D6 ou CYP3A4. Ainda não foram relatadas interações medicamentosas com a epinefrina, embora em alguns casos tenha ocorrido aumento das ações da efedrina.

Erva de São João

A erva de São João é um fitoterápico tradicional, útil para o tratamento de depressão leve a moderada. Na Grécia e Roma antiga, a erva de São João (*Hypericum perforatum*) era colocada acima dos ícones pelos seus poderes místicos (*hyper* significa "acima"; *eikon* significa "ícone"). O nome São João pode referir-se à época da floração da planta, em torno de 24 de junho, a festa cristã do nascimento de São João Batista. O fármaco está disponível como uma preparação herbácea em lojas que vendem produtos para a saúde e farmácias nos Estados Unidos e suas vendas superam as da fluoxetina na Alemanha.

A erva de São João possui muitos compostos biologicamente ativos, incluindo hipericina, hiperforina e alguns flavonoides.[9] As cápsulas comercialmente disponíveis contêm cerca de 3 a 5% de hiperforina e 0,3% de hipericina. Só mais recentemente foi demonstrado que a hiperforina pode ser o constituinte mais ativo, por isso os rótulos ainda podem mencionar a hipericina como o agente ativo.

A erva de São João tem a característica terapêutica exclusiva de bloquear a recaptura de 5-HT, NE, dopamina, GABA e glicina com aproximadamente a mesma potência. Esses simportadores de neurotransmissores usam o gradiente de Na^+ produzido pela bomba Na^+,K^+-ATPase para transportar os neurotransmissores para as células. Quando um neurotransmissor está na célula, os antiportadores dependentes de prótons o bombeiam para as vesículas sinápticas. A hiperforina pode reduzir o gradiente de Na^+ necessário para os simportadores, reduzindo a captura de neurotransmissor.[9]

O pico de concentração plasmática da erva de São João é alcançado em cerca de quatro horas, e sua meia-vida é de aproximadamente nove horas. Não há um consenso sobre a eficácia clínica da erva de São João, apesar das evidências sobre seu efeito antidepressivo. Os efeitos colaterais comumente observados incluem desconforto gastrintestinal, fadiga, tontura, boca seca (mas em menor intensidade que com outros antidepressivos) e inquietação. O fármaco parece não provocar os efeitos colaterais autônomos típicos associados ao uso dos ATCs. Um efeito tóxico raro, porém possivelmente dose-dependente, é o desenvolvimento de fototoxicidade. As vacas que ingerem muita erva de São João podem apresentar graves erupções bolhosas fototóxicas, atribuídas à hipericina. Tal efeito pode aumentar a suscetibilidade à formação de catarata.

As interações medicamentosas podem decorrer de diversos mecanismos e são um motivo de preocupação com o uso da erva de São João. Ela pode ativar o receptor pregnano X, um membro da família esteroide/tireoide de promotores de genes que aumenta a transcrição CYP3A4.[9] Acredita-se que essa indução seja causada pela hiperforina. A erva de São João pode inibir certas enzimas do citocromo P450. Outro mecanismo de interação medicamentosa é a indução da glicoproteína P intestinal, fato que pode reduzir a absorção de outros fármacos, como a ciclosporina e o indinavir. As interações medicamentosas podem envolver outros antidepressivos que elevam as aminas biogênicas cerebrais. A erva de São João também pode bloquear a MAO-A e MAO-B, mas esse efeito parece ocorrer somente em doses superiores à terapêutica. Foram relatadas interações com ciclosporina, contraceptivos orais, varfarina, indinavir, digoxina, nefazodona, sertralina e paroxetina.

Antidepressivos em Potential e Potencializadores dos Antidepressivos

Os benzodiazepínicos, embora não aprovados para uso como antidepressivos, têm sido cada vez mais prescritos para o tratamento de distúrbios afetivos (os transtornos de ansiedade podem ser comórbidos com distúrbios afetivos). O alprazolam, um triazolobenzodiazepínico comercializado como ansiolítico, parece possuir características antidepressivas definidas. Esse fármaco é comumente utilizado para o tratamento de casos de depressão leve e para crises de pânico. O clonazepam, um anticonvulsivante, é também utilizado eventualmente em crises de pânico (Cap. 13), e o lorazepam, um ansiolítico, pode ser eficaz contra a mania. Para o tratamento de crises de pânico, parecem ser necessárias doses superiores às que são recomendadas para o tratamento da ansiedade. Os benzodiazepínicos são menos eficazes que os ATCs em pacientes com depressão grave. A desinibição causada pelos benzodiazepínicos pode provocar agressividade paradoxal e tentativas de suicídio em alguns pacientes.

A buspirona, um agonista parcial 5-HT_{1A} e eficaz ansiolítico (Cap. 13), encontra-se atualmente em avaliação quanto a seu uso no tratamento da depressão. A gepirona e a ipsapirona são outros fármacos dessa classe que são investigados para o alívio da depressão e ansiedade. Os resultados dos ensaios clínicos sugerem que a gepirona possui atividade ansiolítica e antidepressiva.

Os hormônios ovarianos podem induzir alterações bioquímicas no cérebro. Os estrógenos podem modificar as funções mediadas por 5-HT, acetilcolina e catecolaminas, enquanto a progesterona pode afetar a função em receptores GABA. Esses efeitos podem levar a alterações no humor e na memória. Em alguns casos, os transtornos de humor em mulheres podem ser tratados com hormônios esteroides. Em outros casos, os hormônios esteroides podem ser coadjuvantes importantes, aumentando a eficácia dos antidepressivos tradicionais.

Fármacos como os sais de lítio, normalmente empregados no tratamento do transtorno bipolar, são utilizados eventualmente na depressão unipolar quando o tratamento convencional não é suficiente. A terapia de reposição de hormônios tireoideanos pode potencializar a terapia antidepressiva em 50% dos pacientes.[20] Os hormônios tireoideanos podem afetar a função das catecolaminas. A tiroxina é convertida em triiodotironina nas células do *locus coeruleus*. No córtex, a triiodotironina pode ser liberada como cotransmissor com a NE.

Muitos fármacos antidepressivos são apenas ferramentas experimentais ou foram aprovados para uso fora dos Estados Unidos. Esses compostos variam no que diz respeito ao mecanismo de ação, aos efeitos colaterais e à eficácia. A diversidade das estruturas químicas e atividades farmacológicas dos fármacos antidepressivos sugerem que a depressão clínica seja causada por várias alterações bioquímicas. Paradoxalmente, o fármaco tianeptina, um potencializador da recaptura seletiva de serotonina, já é comercializado em outros países. É provável que esses fármacos melhorem o tratamento médico e possibilitem um melhor entendimento das causas subjacentes à depressão.

Usos Terapêuticos Gerais

Os antidepressivos são indicados principalmente para o tratamento da depressão. O clínico tem à sua disposição diversos tratamentos, mas relativamente poucos indicadores absolutos sobre qual abordagem seria a ideal para cada paciente. A psicoterapia pode ser indicada como terapia inicial e é quase sempre benéfica; no entanto, a sua eficácia é normalmente observada após um tempo mais longo que com o tratamento farmacológico. A combinação de fármacos com a psicoterapia pode ser mais eficaz que cada um deles isoladamente. Idealmente, a seleção do fármaco deve ser baseada em eficácia, efeitos colaterais e custos. O tratamento pode ser iniciado com um ISRSs (menor ocorrência de efeitos colaterais) ou um ATC ou outro antidepressivo caso haja alguma indicação que favoreça seu uso em relação a um ISRS. Se o paciente responder ao tratamento, nenhum ajuste adicional é

necessário. Se a resposta for apenas parcial, ou nenhuma, pode-se tentar uma classe farmacológica diferente. Se ainda assim o tratamento for insatisfatório, uma combinação de antidepressivos de diferentes classes pode ser eficaz. Se ainda assim o paciente não responder, o tratamento eletroconvulsivo pode ser benéfico. Outras terapias, como o uso de agentes antipsicóticos, terapia de estimulação vagal e estimulação magnética transcraniana podem ser tentados em casos extremamente resistentes.

Os ATCs e os novos agentes seletivos para diversas aminas são utilizados no tratamento de dor crônica, que é um codiagnóstico comum em pacientes deprimidos. Embora a analgesia possa resultar do efeito antidepressivo, esses fármacos podem promover uma ação analgésica direta, dado que o efeito analgésico pode ser observado em pacientes não portadores de doença depressiva e em doses inferiores às necessárias para o alívio da depressão. Os tipos comuns de síndromes dolorosas crônicas possivelmente atenuados com o uso de ATCs incluem cefaleia, neuropatia diabética, nevralgias, nevralgia pós-herpética, artrite e dor facial atípica (ver adiante). Os antidepressivos devem ser utilizados com cuidado especial em pacientes idosos por causa da possível exacerbação de doença cardiovascular. Em pacientes com idade superior a 50 anos, as doses iniciais devem ser equivalentes a um terço da dose normal recomendada, com aumentos graduais ao longo de um período de sete a 14 dias.

A FDA reconhece outras indicações para alguns desses agentes. A amitriptilina está indicada para ilusões; a doxepina, para alcoolismo; e a desipramima, para o transtorno de déficit de atenção/hiperatividade. A imipramina pode ser prescrita para o tratamento da enurese noturna em crianças maiores e da incontinência urinária em adultos. Embora a eficácia clínica seja maior que a dos agentes anticolinérgicos, nenhum mecanismo foi proposto para essas indicações.[23]

Os antidepressivos de segunda e de terceira geração podem ser vantajosos para alguns pacientes. Em função de sua propriedade sedativa, a trazodona é útil na depressão agitada e em pacientes deprimidos que apresentam insônia. A trazodona, a nefazodona e a bupropiona também podem ser especialmente úteis em pacientes idosos, pois as mesmas apresentam poucos efeitos colaterais cardiovasculares e anticolinérgicos. Entretanto, foi relatada a ocorrência de arritmias ventriculares com o uso de trazodona em pacientes cardíacos. A maioria dos antidepressivos de segunda e terceira geração provoca menos disfunção sexual que os ISRSs. A nefazodona está indicada para transtorno do pânico e transtorno do estresse pós-traumático. A amoxapina pode encontrar aplicação especial na depressão psicótica, para a qual a sua atividade como antagonista dopaminérgica é útil.

De maneira similar aos ISRSs, a bupropiona apresenta um potencial muito baixo de causar sedação, e pode ser utilizada quando se deseja que o paciente permaneça alerta durante o dia. A bupropiona é utilizada para a interrupção do tabagismo,[22] podendo ser eficaz em 44% dos pacientes. (As formulações com nicotina também são utilizadas no tratamento antitabagismo[vi]; e a clonidina e a nortriptilina constituem tratamentos de segunda linha.) A bupropiona está disponível em uma formulação de liberação prolongada e é eficaz em doses de até 300 mg/dia em várias tomadas. Normalmente, o tratamento é realizado por 7 a 12 semanas. A bupropiona também está indicada em caso de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade e transtorno de estresse pós-traumático.

Os inibidores da MAO podem ser particularmente eficazes no tratamento de distúrbios afetivos atípicos (p. ex., depressão com histeria), crises de pânico e depressão em conjunto com ansiedade somática, e em pacientes refratários a outros antidepressivos. O seu uso, no entanto, foi amplamente substituído por fármacos mais seguros e mais eficazes. A moclobemida, um fármaco inibidor reversível seletivo da MAO-A, provoca menos efeitos colaterais que os inibidores da MAO mais antigos.

Atualmente, os ISRSs são os antidepressivos mais comumente prescritos. Ensaios clínicos e relatos de casos também sugerem que esses fármacos podem ser úteis no tratamento de transtorno obsessivo-compulsivo (para o qual a FDA aprovou o uso de fluoxetina e paroxetina), bulimia (fluoxetina), transtornos de pânico (paroxetina e sertralina), fobia social (paroxetina), depressão pós-acidente vascular cerebral (citalopram) e eventualmente transtorno de estresse pós-traumático. Até o momento, esses fármacos mostraram-se antidepressivos eficazes com menos efeitos colaterais que os agentes prévios. É comum a ocorrência de depressão associada a outra condição clínica ou à cirurgia, o que pode contribuir para respostas adversas ao tratamento. Os ISRSs são eficazes para o tratamento de depressão em pacientes com infarto agudo do miocárdio, diabetes e doença de Parkinson. Esses fármacos são normalmente menos eficazes em síndromes de dor crônica em comparação com os fármacos que bloqueiam a captura de NE e 5-HT, embora os ISRSs possam ser eficazes na neuropatia diabética (citalopram) e enxaqueca (paroxetina).

Da mesma forma que com os antipsicóticos, os antidepressivos devem ser administrados por um longo período e quase sempre continuados por várias semanas após a remissão clínica para evitar recaída. Normalmente, é necessária a administração contínua do fármaco por um período de várias semanas até dois meses para que os efeitos terapêuticos sejam observados. Esse lento início de efeito pode estar relacionado com alterações na neuroquímica ou a receptores cerebrais. O tratamento com o fármaco deve continuar por pelo menos seis meses. Se o paciente tiver apresentado mais de um episódio depressivo prévio, o tratamento deve ser continuado por pelo menos dois anos e, em alguns casos, indefinidamente. Embora se advogue que outros agentes mais recentes possuam um início de ação mais rápido que os ATCs, essa afirmativa ainda deve ser confirmada em estudos clínicos. De maneira similar a outros antidepressivos, os ISRSs podem precipitar mania, especialmente no paciente bipolar.

Antidepressivos tricíclicos

Os efeitos colaterais anticolinérgicos dos ATCs possuem importantes implicações odontológicas. A redução do fluxo salivar aumenta o risco de cáries, candidíase oral e anormalidades da função oral. Três quartos dos pacientes em uso de imipramina podem apresentar boca seca, enquanto ela se manifesta em um terço dos pacientes em uso do ISRS sertralina.

Não devem ser administrados anticolinérgicos juntamente com ATCs em função dos efeitos aditivos, que podem culminar em reações tóxicas (p. ex., confusão, agitação, hipertermia, taquicardia, retenção urinária). O uso de ansiolíticos, barbitúricos e outros sedativos deve ser monitorado cuidadosamente em pacientes que fazem uso de ATCs devido aos efeitos antidepressivos aditivos sobre o SNC. A duração da ação dos barbitúricos pode ser prolongada pelos ATCs, mas o uso prolongado dos barbitúricos pode reduzir a meia-vida dos ATCs por indução de enzimas microssômicas. O propoxifeno, que afeta diversas isoenzimas P450, pode inibir o metabolismo de ATCs e aumentar a sua meia-vida.

De modo similar aos agentes antipsicóticos, o risco de síndrome do QT longo e *torsades de pointes* é aumentado por muitos antidepressivos, razão pela qual deve ser evitada a adição de outros agentes que aumentem esse risco. Tais agentes compreendem alguns antibióticos macrolídeos (eritromicina, claritromicina) e fluoroquinolônicos (moxifloxacino, gatifloxacino), agentes antifúngicos imidazólicos (cetoconazol, itraconazol), anti-histamínicos e agonistas colinérgicos.

Em função dos efeitos cardiotóxicos dos ATCs e de sua potencialização dos efeitos dos fármacos adrenérgicos, doses elevadas ou injeções intravasculares acidentais de soluções anestésicas locais podem precipitar arritmias e hipertensão. Entretanto, o uso de ATCs não é uma contraindicação para o uso de anestésicos locais com epinefrina, desde que se tenha o cuidado de não injetar o vasoconstritor intravenosamente ou em grandes doses.

A suspensão abrupta do uso de um antidepressivo pode levar a sintomas de abstinência. Tais pacientes podem apresentar hipersensibilidade ao toque e à dor, e podem ter parestesias, cefaleia e espasmos musculares.

Inibidores da monoamino-oxidase

Os inibidores da MAO estão envolvidos em diversas interações medicamentosas, particularmente o tipo não seletivo irreversível.

[vi]Nota da Revisão Científica: Para um resumo das preparações antitabagismo que contêm nicotina, consulte a Tabela 10-1.

As interações mais importantes para o dentista incluem o prolongamento e o aumento dos efeitos sobre o SNC de analgésicos opioides, barbitúricos e outros depressores do SNC. Os inibidores da MAO administrados em conjunto com a petidina causam reações potencialmente fatais, incluindo hipertermia, excitação e convulsões, além de reações que se assemelham a uma superdosagem de opioides. Essa interação faz com que a petidina não deva ser administrada com um inibidor da MAO concomitantemente ou mesmo por algumas semanas após a interrupção do seu uso. Outros opioides, que não apresentam similaridade química com a petidina, podem ser utilizados com cautela.

O uso concomitante de anestésicos gerais e inibidores da MAO pode causar hipotensão. É prudente interromper o uso de inibidores da MAO por duas semanas antes de uma cirurgia. Não há potencialização da ação da epinefrina nem da levonordefrina com a inibição da atividade da MAO.

Antidepressivos de segunda e terceira geração

Embora os antidepressivos de segunda e terceira geração possam levar a menos efeitos colaterais que os ATCs, deve-se atentar às suas características anticolinérgicas e sedativas. A bupropiona é um fármaco excepcional nesse sentido, dado que a possibilidade de haver estimulação central é maior do que a de sedação. Esse efeito colateral pode ser agravado em um paciente já nervoso. O fármaco provoca boca seca em cerca de 25% dos pacientes, incluindo aqueles em programas antitabagismo. O dentista deve saber que a bupropiona, embora relativamente segura, pode causar reações graves, como convulsões ou síndrome de Stevens-Johnson. Esse fármaco deve ser evitado por pacientes em risco de desenvolver essas reações. As taxas de sucesso em longo prazo dos programas antitabagismo, mesmo com farmacoterapia, são baixas.

A amoxapina pode causar efeitos colaterais extrapiramidais que podem afetar o tratamento protético. As interações medicamentosas que envolvem a amoxapina e a maprotilina são similares às interações que envolvem os ATCs de primeira geração. A mirtazapina pode causar efeitos colaterais e interações medicamentosas. Devido à sua capacidade de bloquear os receptores H_1 de histamina, ela pode provocar sedação, ganho de peso e xerostomia.

Inibidores seletivos da recaptura de serotonina

A elevada incidência de distúrbios gastrintestinais, particularmente náuseas e vômitos, durante o tratamento inicial com os ISRSs, pode representar problemas clínicos. Nesse caso, recomenda-se adiar a realização de procedimentos clínicos, pois com a continuação do tratamento há o desenvolvimento de tolerância a esses efeitos colaterais. A fluoxetina (ou o seu metabólito norfluoxetina) prolonga a duração da ação de alguns benzodiazepínicos, possivelmente por reduzir o seu metabolismo. Essa inibição pode levar a uma sedação prolongada, especialmente ao considerar-se a longa meia-vida da fluoxetina e de seu metabólito ativo. A interação é mais acentuada com os benzodiazepínicos (alprazolam, midazolam e triazolam) que são metabolizados por α-hidroxilação no anel triazol desses fármacos catalizada pela CYP3A4.

Implicações para a Odontologia

A depressão não tratada está associada a diversas alterações intraorais que podem predispor os pacientes deprimidos a doenças orais ou dentárias. Os fatores conhecidos para essa predisposição incluem fluxo salivar reduzido, preferência por carboidratos (possivelmente por diminuição na 5-HT cerebral), contagens elevadas de lactobacilos orais e baixa motivação e interesse em manter a saúde oral.[17] O risco de desenvolver periodontite é maior em pacientes deprimidos. Podem associar-se à depressão sintomas de dor facial crônica, sensações de queimação na boca e distúrbios na articulação temporomandibular.

Todos os fármacos utilizados no tratamento da depressão provocam diferentes graus de xerostomia e podem aumentar a probabilidade de cáries e outros problemas relacionados com a saúde oral.[27] As estimativas do grau de xerostomia para um mesmo fármaco podem variar bastante na literatura. As razões para essa variabilidade incluem diferenças na dose, duração do tratamento e estado físico dos pacientes. Embora a principal explicação para a boca seca seja a ação antimuscarínica, outras ações do fármaco também podem estar envolvidas. As alterações na função salivar podem refletir a ação dos fármacos sobre glândulas salivares, sistema cardiovascular, função imunológica ou sobre os centros no SNC que controlam essas funções. O risco relativo de desenvolver xerostomia é muito maior com os ATCs que com outros antidepressivos. Outros efeitos adversos orais comuns provocados pelos antidepressivos incluem alteração no paladar, estomatite e glossite.[17]

A amitriptilina e outros antidepressivos estão entre os fármacos mais utilizados para a dor facial, incluindo dor facial atípica e artromialgia facial (síndrome de Costen e síndrome de disfunção da articulação temporomandibular). As respostas ao fármaco podem variar de paciente para paciente. Embora as doses eficazes sejam inferiores às necessárias para o tratamento da depressão, a mesma demora é observada para o início dos efeitos (várias semanas). Resultados similares foram obtidos com a dotiepina, um tioderivado da amitriptilina usado em pesquisa. A dotiepina pode apresentar eficácia analgésica no tratamento de fibromialgia idiopática, artrite reumatoide e dor facial atípica. Os bloqueadores seletivos de recaptura de NE (p. ex., duloxetina ou reboxetina) também podem ser úteis para o tratamento de dor crônica. Como a duloxetina e a reboxetina bloqueiam a recaptura de NE, o uso concomitante de vasoconstritores contidos nos tubetes odontológicos podem causar respostas cardiovasculares exageradas.

ANTIMANÍACOS

A mania ou transtorno bipolar representa uma condição diagnóstica única, para as quais se suspeita a existência de um componente genético. Diversas vias bioquímicas no encéfalo e em elementos do sangue parecem estar alteradas em pacientes maníacos ou bipolares. Foram observadas concentrações de Ca^{2+} elevadas em células cerebrais, plaquetas e linfócitos. A função mitocôndrica cerebral e o pH intracelular encontram-se reduzidos, a razão colina/creatina-fosfocreatina está mais alta que o normal e as concentrações de *N*-acetil aspartato estão diminuídas em regiões específicas do cérebro. Esses resultados indicam um possível dano neuronal e funcional. Pode haver anormalidades em diversos cromossomos e o risco de desenvolver esse transtorno está associado a uma maior taxa de transmissão materna com mutações no DNA mitocôndrico.

Os sais de lítio são importantes no tratamento da mania, mas o Li^+ isoladamente pode ser inadequado para o tratamento de metade dos pacientes que possuem transtorno bipolar. Além de seus efeitos antimaníacos, as evidências sugerem que o Li^+ também exerça ações neuroprotetoras que podem ser profiláticas nos transtornos unipolar e bipolar e, possivelmente, em doenças neurais degenerativas, como a doença de Alzheimer.[39] Outros agentes podem ser utilizados para controlar temporariamente a mania enquanto a terapia com Li^+ é instituída e para tratar os pacientes para os quais o tratamento com o Li^+ isoladamente não seja eficaz. No início da terapia, 85% dos pacientes são tratados com fármacos antipsicóticos típicos e atípicos.[53] O interesse tem se voltado para o uso de anticonvulsivantes estabelecidos (valproato e carbamazepina), vários anticonvulsivantes mais recentes, ácidos graxos ômega-3,[40] bloqueadores de canais de Ca^{2+}, hormônio tireoestimulante e hormônio tireoidano como agentes coadjuvantes no tratamento do transtorno bipolar. Por fim, caso necessário, existe uma ampla variedade de fármacos disponíveis.

Sais de Lítio

A eficácia do Li^+ para o tratamento da mania foi observado por Cade em 1949, mas sua adoção geral só aconteceu no final da década de 1960.

Efeitos farmacológicos

O mecanismo de ação do Li^+ ainda não está estabelecido. Foram registradas diversas alterações resultantes da administração de Li^+, incluindo efeitos sobre canais catiônicos da membrana plasmática, bombas iônicas na membrana plasmática e sistemas de troca, além de efeitos positivos e negativos sobre a liberação neuronal de vários neurotransmissores.

Embora o seu mecanismo de ação ainda permaneça desconhecido, dois efeitos provocados pelo Li^+ oferecem explicações plausíveis para os seus efeitos terapêuticos e, possivelmente, seus efeitos adversos (Fig. 12-9). O primeiro é uma ação inibitória sobre fosfomonoesterases envolvidas nas vias de sinalização inositol. O Li^+ inibe o metabolismo de fosfoinositídeos por inibição da inositol monofosfatase, a enzima responsável pela conversão de inositol monofosfato em inositol. O Li^+ também inibe a inositol polifosfato-l-fosfatase, que catalisa a l-desfosforilação de determinados inositol bisfosfatos[vii] e polifosfatos. O Li^+ pode inibir a ação de neurotransmissores que utilizam as vias de sinalização que envolvem o inositol trifosfato. A inibição dessa via poderia levar à depleção de inositol, o que poderia depletar o fosfatidilinositol bisfosfato. Esse efeito, por sua vez, reduziria a sinalização através de receptores cuja transdução depende do uso de fosfatidilinositol bisfosfato como substrato para a formação de inositol trisfosfato e diacilglicerol.

Um segundo efeito que pode ser importante na ação do Li^+ é a inibição da glicogênio sintase quinase-3β (GSK-3β). Essa inibição pode afetar pelo menos duas cascatas de sinalização intracelular: ativação da β-catenina e aumento da síntese de glicogênio.[1,31] Ao inibir a GSK-3β, o Li^+ age como o inibidor endógeno da GSK-3β, que estimula os receptores celulares ligados à GSK-3β (Fig. 12-9). Essa estimulação resulta em modificações nas interações célula-célula, remodelamento axonal e sinalização neuronal. Inibindo a GSK-3β, o Li^+ também age como a insulina, que estimula a síntese de glicogênio (a GSK-3β inibe a glicogênio sintase).[31]

Clinicamente, o Li^+ alivia as manifestações da mania ao longo de uma a duas semanas. Há diminuição dos distúrbios de sono e apetite e prevenção das alterações do humor. O Li^+ tem pouco efeito sobre o humor de pacientes que não apresentam mania e pode ter uma ação profilática contra futuras crises de mania. Os pacientes que interrompem o seu uso podem não responder tão bem a tentativas posteriores de tratamento com o mesmo fármaco, possivelmente por causa da progressão do processo degenerativo. O Li^+ não possui efeito anticonvulsivante. Quando administrado em combinação com a pilocarpina, pode sobrevir uma forma grave de convulsões contínuas.[21]

Absorção, destino e eliminação

O Li^+ é rapidamente absorvido no trato gastrintestinal. O cátion por fim entra em equilíbrio na água total do organismo e não possui afinidade particular pelo cérebro ou qualquer outro órgão. A eliminação do Li^+ ocorre principalmente pelos rins; em presença de função renal comprometida, há aumento da possibilidade de efeitos tóxicos caso as concentrações sanguíneas não forem monitoradas cuidadosamente.

Efeitos adversos

Alguns dos efeitos colaterais mais comuns do Li^+ (p. ex., irritação gastrintestinal, tremor fino nas mãos, fraqueza muscular, poliúria, sede, sonolência e sensação de falta de energia) ocorrem normalmente no início do tratamento e cedem após uma a duas semanas. Ocasionalmente a sede, a poliúria e o tremor nas mãos podem continuar por meses ou até anos. A intoxicação grave provoca vômitos, diarreia, inconsciência e convulsões. A maioria dos efeitos adversos do Li^+ está relacionada muito proximamente com as suas concentrações séricas. O índice terapêutico do Li^+ é baixo, e suas concentrações plasmáticas devem ser monitoradas com muito cuidado para garantir a eficácia terapêutica e evitar os efeitos tóxicos.

O Li^+ inibe a resposta renal ao hormônio antidiurético e pode causar diabetes insípido nefrogênico, o que explica a sede e a poliúria associadas ao fármaco. Os efeitos renais são geralmente moderados e reversíveis. Os tiazídicos e outros diuréticos reduzem a eliminação renal de Li^+, por isso pode ser necessário diminuir suas doses durante tratamento concomitante com um diurético. A eliminação renal do fármaco é reduzida com a depleção de Na^+, o que implica aumento do risco de toxicidade. Qualquer situação que tenda a reduzir a carga de Na^+ (p. ex., sudorese intensa ou dietas com baixo teor de sódio) pode aumentar a toxicidade ao Li^+. Os pacientes devem ser orientados a não iniciarem uma dieta com restrição de sódio sem supervisão médica. O risco de toxicidade pelo Li^+ também pode ser aumentado na presença de doença cardiovascular, doença renal ou desidratação grave.

[vii]Nota da Revisão Científica: Convém esclarecer a eventual dúvida quanto à presença da letra "s" em termos como *bis*fosfatos, *tris*fosfatos etc.: São *di*fosfatos, *tri*fosfatos, os fosfatos ligados uns aos outros, como no ATP (adenosina trifosfato), ou ADP (adenosina difosfato). No caso de haver fosfatos ligados em carbonos diferentes da mesma molécula, são *bis* ou *tris*. É o caso da frutose 1,6-*bis*fosfato (fosfatos ligados aos carbonos 1 e 6) ou do inositol *tris*fosfato (fosfatos ligados aos carbonos 1, 4 e 5).

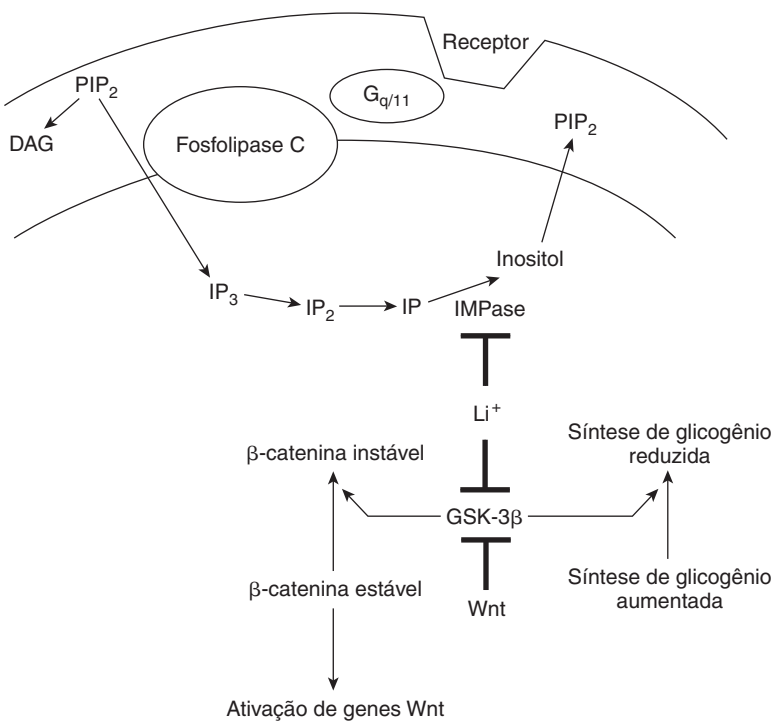


FIGURA **12-9** Dois mecanismos pelos quais o Li^+ pode mediar seus efeitos farmacológicos. O Li^+ inibe a inositol monofosfatase *(IMPase)* e a glicogênio sintase quinase-3β *(GSK-3β)*. Pelo primeiro mecanismo, o Li^+ inibe a sinalização através da via do inositol por depleção do fosfatidilinosiol bisfosfato *(PIP_2)*. O resultado dessa inibição é a incapacidade de produzir inositol-1,4,5 trisfosfato *(IP_3)* em quantidade suficiente. Pelo segundo mecanismo, o Li^+ estabiliza a β-catenina, causando alterações da função neuronal, como sinalização e remodelamento de receptor. Além disso, o Li^+ promove a síntese de glicogênio. *DAG*, diacilglicerol; *IP*, inositol monofosfato; *IP_2*, inositol bisfosfato; *Wnt*, glicoproteína que inibe a GSK-3β.

O Li^+ pode causar hipotensão e arritmias cardíacas. Caso provoque alterações eletrocardiográficas, elas não serão normalmente significativas se as concentrações permanecerem na faixa terapêutica. O Li^+ pode também induzir hipotireoidismo em 20 a 40% dos pacientes.[28] O hipotireoidismo pode ser tratado com reposição de hormônios tireoideanos. Em alguns casos de mania resistente ao Li^+, essa resistência pode ser revertida por elevações nas concentrações de tiroxina a 150% acima do normal. Com a continuação do tratamento com Li^+, cerca de 4% dos pacientes desenvolvem bócio difuso atóxico. Os pacientes podem apresentar níveis plasmáticos de Ca^{2+} elevados, o que pode estar relacionado com a sua maior reabsorção renal. Entretanto, o Li^+ inibe o efeito do paratormônio sobre osteoclastos, e as concentrações plasmáticas desse hormônio podem elevar-se. O Li^+ pode provocar vários efeitos colaterais dermatológicos e alopécia. A administração de Li^+ durante o primeiro trimestre da gestação pode acarretar efeitos teratogênicos, como fenda palatina, deformidades nos ouvidos e nos olhos, e defeitos cardíacos.

Alguns métodos simples e convenientes para a medida dos níveis de Li^+ que não envolvam a coleta sanguínea têm sido investigados. Um deles é o uso de determinação em amostras de saliva para predizer as concentrações séricas. As concentrações salivares de Li^+ são mais elevadas que no plasma, pois o íon é secretado de maneira ativa na saliva. Embora a razão saliva/plasma de Li^+ possa variar consideravelmente de paciente para paciente, para o mesmo paciente a variabilidade é baixa. Há a expectativa de que a medida salivar possa mostrar-se benéfica quanto à monitoração de Li^+.

Usos terapêuticos gerais

O Li^+ é usado para o tratamento da mania e para o tratamento em longo prazo do transtorno maníaco-depressivo. As elevadas doses iniciais (terapêuticas) são normalmente reduzidas em direção aos níveis de manutenção, o que pode explicar, em parte, a sensação inicial de cansaço. Mesmo assim, os efeitos antimaníacos só são observados sete a 10 dias após o início de administração do fármaco, e normalmente é necessária a administração de fármacos antipsicóticos por curto prazo em casos de mania plenamente desenvolvida. É necessário medir os níveis de Li^+ com frequência para manter as concentrações plasmáticas adequadas e, principalmente, para evitar toxicidade.

Implicações odontológicas

Os pacientes com transtorno bipolar podem apresentar importantes problemas dentários. Esses pacientes apresentam maior probabilidade de higiene oral inadequada, cálculos supra e subgengivais, cáries numerosas e perdas dentárias.[16] Alguns dos problemas odontológicos podem estar mais relacionados com as características do paciente, como idade ou situação financeira, do que ao tratamento em si. É comum a ocorrência de hipossalivação em virtude da doença (cerca de 71%), o que pode contribuir para as cáries.

Os analgésicos anti-inflamatórios não esteroidais podem reduzir a eliminação renal de Li^+ e podem levar a concentrações plasmáticas tóxicas após alguns dias de terapia combinada. Embora fármacos como o piroxicam e a indometacina causem essa interação medicamentosa mais rapidamente, ela é mais provável com fármacos como o ibuprofeno, naproxeno e fármacos relacionados vendidos sem receita e que provavelmente são utilizados sem supervisão profissional. A aspirina pode aumentar a eliminação de Li^+. A combinação de Li^+ e pilocarpina deve ser evitada, pois a mesma pode causar convulsões.

Os pacientes que fazem uso de Li^+ normalmente referem-se ao gosto metálico na boca que pode alterar a palatabilidade dos alimentos. A maioria desses pacientes possui disfunção da glândula salivar e consequente redução do fluxo salivar.[34] É comum a ocorrência de polidipsia, pois o Li^+ induz diurese e xerostomia. Nas fases iniciais do tratamento, o paciente pode apresentar espasmo facial e paralisia facial transitória, especialmente da mandíbula. As dores faciais associadas a cefaleias em salvas[viii] podem responder ao tratamento com Li^+.

[viii]Nota da Revisão Científica: "Cluster headaches": eventualidade rara antigamente denominada cefaleia de Horton, cefaleia histamínica, cefaleia agrupada ou cefaleia em cachos.

Outros Fármacos Antimania

Aproximadamente 50% dos pacientes com mania não respondem ao Li^+. Tais pacientes apresentam algumas características em comum, incluindo mania grave associada a episódios psicóticos, à ansiedade ou a uma história de alternância rápida. Os agentes antipsicóticos são utilizados com frequência para ajudar a controlar a excitação e os delírios floridos observados no início do tratamento e, recentemente, o antipsicótico atípico olanzapina foi aprovado para uso com esse propósito. O uso do aripiprazol para esse fim também está sendo investigado. A carbamazepina, um anticonvulsivante discutido no Capítulo 14, pode ser eficaz em alguns casos refratários e seu uso está restrito a pacientes que não respondem ao tratamento convencional. Os pacientes que parecem responder de

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS E ANTIDEPRESSIVOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Fenotiazínicos	
Acetofenazina[i]	—
Clorpromazina	Amplictil, Longactil
Flufenazina	Flufenan, Flufenan Depot
Mesoridazina[i]	—
Perfenazina[i]	—
Proclorperazina[i]	—
Promazina[i]	—
Tioridazina	Melleril
Trifluoperazina	Stelazine
Triflupromazina[i]	—
Tioxantenos	
Clorprotixeno[i]	—
Tiotixeno[i]	—
Butirofenona	
Haloperidol	Haldol, Halo
Dibenzoxazepínico	
Loxapina[i]	—
Difenilbutilpiperidina	
Pimozida	Orap
Dibenzodiazepínico	
Clozapina	Leponex
Benzisoxazóis	
Risperidona	Respidon, Risperdal
Paliperidona	Invega
Tienobenzodiazepínico	
Olanzapina	Zyprexa
Diidroindolonas	
Ziprasidona	Geodon
Molindona[i]	—
Dibenzotiazepínico	
Quetiapina	Seroquel
Diidrocarbostirila	
Aripiprazol	Abilify

FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS E ANTIDEPRESSIVOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Tricíclicos	
Amitriptilina	Amytril, Tryptanol
Clomipramina	Anafranil, Clo
Desipramina[i]	—
Doxepina[i]	—
Dotiepina[i]	—
Imipramina	Imipra, Tofranil
Nortriptilina	Pamelor
Protriptilina[i]	—
Trimipramina[i]	—
Inibidores da monoamino-oxidase (MAO)	
Fenelzina[i]	—
Isocarboxazida[i]	—
Tranilcipromina	Parnate
Agentes de segunda e de terceira geração	
Amoxapina[i]	—
Duloxetina	Cymbalta
Maprotilina	Ludiomil
Trazodona	Donaren
Nafazodona[i]	—
Bupropiona	Wellbutrin, Zetron, Zyban
Mirtazapina	Menelat, Razapina, Remeron Soltab
Reboxetina	Prolift
Inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRSs)	
Fluoxetina	Daforin, Prozac, Psiquial, Verotina
Fluvoxamina	Luvox
Paroxetina	Aropax, Arotin, Paxil, Pondera
Sertralina	Serenata, Serolift, Zoloft
Citalopram	Alcytam, Denyl, Procimax, Celapram
Escitalopram	Lexapro
Venlafaxina[‡]	Alenthus XR, Efexor XR, Venlift OD
Antimaníacos	
Carbamazepina	Tegretard, Tegretol
Carbonato de lítio	Carbolim
Citrato de lítio[i]	—
Ácido valproico (e derivados)	Epilenil, Depakene, Depakote, Torval, Valpakine

[i]Nota da Revisão Científica: Atualmente não disponível no Brasil.
[†]A amoxapina está listada separadamente dos outros tricíclicos por ser um antidepressivo de segunda geração ou atípico.
[‡]Não classificada como um ISRS, mas é seletiva para o transporte de 5-hidroxitriptamina em doses terapêuticas.

maneira mais positiva à carbamazepina apresentam formas graves da doença. Uma combinação Li^+/carbamazepina pode ser eficaz em pacientes refratários a cada um desses fármacos isoladamente. A carbamazepina também pode ser eficaz como agente profilático. O ácido valproico é outro anticonvulsivante clinicamente útil para o tratamento de mania refratária ao Li^+ e à carbamazepina.

Novos fármacos anticonvulsivantes (p. ex., lamotrigina, gabapentina e topiramato) são estudados como coadjuvantes e são denominados estabilizadores do humor quando utilizados nesse contexto. Os benzodiazepínicos clonazepam e lorazepam, quando utilizados em combinação com o haloperidol, são úteis para acalmar pacientes com mania grave até que a administração de Li^+ alcance concentração terapêutica. Essa combinação normalmente permite um controle adequado sem doses excessivas seja do antipsicótico ou do benzodiazepínico. Em alguns casos de mania refratária ao Li^+ os bloqueadores de canais de Ca^{2+} (p. ex., verapamil) mostraram-se úteis, porém mais estudos são necessários para avaliar a sua utilidade em geral. De modo similar ao Li^+, o verapamil não é antidepressivo e possui pouca utilidade no tratamento inicial de pacientes com mania grave. O tratamento do transtorno bipolar com ácidos graxos ômega-3 está sendo investigado, mas até o momento não foi observada eficácia consistente.[33]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ackenheil M: Neurotransmitters and signal transduction processes in bipolar affective disorders: a synopsis. *J Affect Disord* 62:101-111, 2001.
2. Aghajanian GK, Marek GJ: Serotonin model of schizophrenia: emerging role of glutamate mechanisms. *Brain Res Rev* 31:302-312, 2000.
3. Akiskal HS, Bourgeois ML, Angst J, et al: Re-evaluating the prevalence of and diagnostic composition within the broad clinical spectrum of bipolar disorders. *J Affect Disord* 59(Suppl 1):S5-S30, 2000.
4. Andreasen NC: Schizophrenia: the fundamental questions. *Brain Res Rev* 31:106-112, 2000.
5. Artigas F, Celada P, Laruelle M, et al: How does pindolol improve antidepressant action? *Trends Pharmacol Sci* 22:224-228, 2001.
6. Cade JFJ: Lithium salts in the treatment of psychotic excitement. *Med J Aust* 2:349-352, 1949.
7. Casey DE, Zorn SH: The pharmacology of weight gain with antipsychotics. *J Clin Psychiatry* 62(Suppl 7):4-10, 2000.
8. Charney DS: Monoamine dysfunction and the pathophysiology and treatment of depression. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 14):11-14, 1998.
9. Di Carlo G, Borrelli F, Ernst E, et al: St John's wort: Prozac from the plant kingdom. *Trends Pharmacol Sci* 22:292-297, 2001.
10. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 4 (DSM-IV), Washington, DC, 1994, American Psychiatric Association.
11. Duffy A, Aldaan M, Crawford L, et al: The early manifestations of bipolar disorder: a longitudinal prospective study of the offspring of bipolar parents. *Bipolar Disord* 9:828-838, 2007.
12. Dunn RT, Willis MW, Benson BE, et al: Preliminary findings of uncoupling of flow and metabolism in unipolar compared with bipolar affective illness and normal controls. *Psychiatry Res* 140:181-198, 2005.
13. Ellison JM, Stanziani P: SSRI-associated nocturnal bruxism in four patients. *J Clin Psychiatry* 54:432-434, 1993.
14. Fazel S, Grann M, Ahlner J, et al: Suicides by violent means in individuals taking SSRIs and other antidepressants: a postmortem study in Sweden, 1992-2004. *J Clin Psychopharmacol* 27:503-506, 2007.
15. Flockhart DA: Cytochrome P450 drug interaction table. Indiana University, Department of Medicine, Division of Clinical Medicine, 2003. Available at: http://medicine.iupui.edu/clinpharm/DDIs/. Accessed, July 27, 2009.
16. Friedlander AH, Birch NJ: Dental conditions in patients with bipolar disorder on long-term Li+ maintenance therapy. *Spec Care Dentist* 10:148-151, 1990.
17. Friedlander AH, Mahler ME: Major depressive disorder: psychopathology, medical management and dental implications. *J Am Dent Assoc* 132:629-638, 2001.
18. Glassman AH: Cardiovascular effects of antidepressant drugs: updated. *Int Clin Psychopharmacol* 13(Suppl 5):S25-S30, 1998.
19. Gibbons RD, Brown CH, Hur K, et al: Relationship between antidepressants and suicide attempts: an analysis of the Veterans Health Administration data sets. *Am J Psychiatry* 164:1044-1049, 2007.
20. Haller E, Binder RL: Clozapine and seizures. *Am J Psychiatry* 147:1069-1071, 1990.
21. Honchar MP, Olney JW, Sherman WR: Systemic cholinergic agents induce seizures and brain damage in Li+-treated rats. *Science* 220:323-325, 1983.
22. Hughes JR, Stead LF, Lancaster T: Antidepressants for smoking cessation (Cochrane Review). In *Cochrane Library*, ed 2, Oxford, 2001.
23. Hunsballe JM, Djurhuus JC: Clinical options for imipramine in the management of urinary incontinence. *Urol Res* 29:118-125, 2001.

24. Jeste DV, Blazer D, Casey D, et al: ACNP White Paper: update on use of antipsychotic drugs in elderly persons with dementia. *Neuropsychopharmacology* 33:957-970, 2008.
25. Kapur S, Zipursky RB, Remington G, et al: 5-HT2 and D2 receptor occupancy of olanzapine in schizophrenia: a PET investigation. *Am J Psychiatry* 155:921-928, 1998.
26. Kent JM: SNaRIs, NaSSAs, and NaRIs: new agents for the treatment of depression. *Lancet* 355:911-918, 2000.
27. Kilbourne AM, Horvitz-Lennon M, Post EP, et al: Oral health in Veterans Affairs patients diagnosed with serious mental illness. *J Public Health Dent* 67:42-48, 2007.
28. Kusalic M, Engelsmann F: Effect of Li+ maintenance therapy on thyroid and parathyroid function. *J Psychiatr Neurosci* 24:227-233, 1999.
29. Larrosa O, de la Llave Y, Bario S, et al: Stimulant and anticataleptic effects of reboxetine in patients with narcolepsy: a pilot study. *Sleep* 24:282-285, 2001.
30. Lechner SM: Glutamate-based therapeutic approaches: inhibitors of glycine transport. *Curr Opin Pharmacol* 6:75-81, 2006.
31. Le-Niculescu H, Balaraman Y, Patel S, et al: Towards understanding the schizophrenia code: an expanded convergent functional genomics approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 5:129-158, 2007.
32. Lieberman JA, Kane JM, Johns CA: Clozapine: guidelines for clinical management. *J Clin Psychiatry* 50:329-338, 1989.
33. Lin PY, Su KP: A meta-analytic review of double-blind, placebo-controlled trials of antidepressant efficacy of omega-3 fatty acids. *J Clin Psychiatry* 68:1056-1061, 2007.
34. Markitziu A, Shani J, Avni J: Salivary gland function in patients on chronic Li+ treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 66:551-557, 1988.
35. Mental health: a report of the Surgeon General, US Public Health Service, 1999. Available at: http://www.surgeongeneral.gov/library/mentalhealth/home.html. Accessed July 27, 2009.
36. Moorhead TW, McKirdy J, Sussmann JE, et al: Progressive gray matter loss in patients with bipolar disorder. *Biol Psychiatry* 62:894-900, 2007.
37. Narr KL, Bilder RM, Toga AW, et al: Mapping cortical thickness and gray matter concentration in first episode schizophrenia. *Cereb Cortex* 15:708-719, 2005.
38. Penttila J, Syvalahti E, Hinkka S, et al: The effects of amitriptyline, citalopram and reboxetine on autonomic nervous system: a randomized placebo-controlled study on healthy volunteers. *Psychopharmacology (Berl)* 154:343-349, 2001.
39. Phiel CJ, Klein PS: Molecular targets of lithium action. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 41:789-813, 2001.
40. Pineyro G, Blier P: Autoregulation of serotonin neurons: role in antidepressant drug actions. *Pharmacol Rev* 51:533-591, 1999.
41. Pisani F, Spina E, Oteri G: Antidepressant drugs and seizure susceptibility: from in vitro data to clinical practice. *Epilepsia* 40(Suppl 10):S48-S56, 1999.
42. Praharaj SK, Arora M, Gandotra S: Clozapine-induced sialorrhea: pathophysiology and management strategies. *Psychopharmacology (Berl)* 185:265-273, 2006.
43. Prior TI, Chue PS, Tibbo P, et al: Drug metabolism of atypical antipsychotics. *Eur Neuropsychopharmacol* 9:301-309, 1999.
44. Rogers DP, Shramko JK: Therapeutic options in the treatment of clozapine-induced sialorrhea. *Pharmacotherapy* 20:1092-1095, 2000.
45. Sekine Y, Rikihisa T, Ogata H, et al: Correlations between in vitro affinity of antipsychotics to various central neurotransmitter receptors and clinical incidence of their adverse drug reactions. *Eur J Clin Pharmacol* 55:583-587, 1999.
46. Simon GE, Savarino J, Operskalski B, et al: Suicide risk during antidepressant treatment. *Am J Psychiatry* 163:41-47, 2006.
47. Sockalingam S, Shammi C, Remington G: Clozapine-induced hypersalivation: a review of treatment strategies. *Can J Psychiatry* 52:377-384, 2007.
48. Szarfman A, Tonning JM, Levine JG, et al: Atypical antipsychotics and pituitary tumors: a pharmacovigilance study. *Pharmacotherapy* 26:748-758, 2006.
49. Tanga Y, Wang F, Xiea G, et al: Brief report: reduced ventral anterior cingulate and amygdala volumes in medication-naïve females with major depressive disorder: a voxel-based morphometric magnetic resonance imaging study. *Psychiatry Res Neuroimaging* 156:83-86, 2007.
50. Tarsy D: Tardive dyskinesia. *Curr Treat Options Neurol* 2:205-214, 2000.
51. Tatsumi M, Groshan K, Blakely RD, et al: Pharmacological profile of antidepressants and related compounds at human monoamine transporters. *Eur J Pharmacol* 340:249-258, 1997.
52. Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, et al: Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 98:11650-11655, 2001.
53. Tohen M, Zhang F, Taylor CC, et al: A meta-analysis of the use of typical antipsychotic agents in bipolar disorder. *J Affect Disord* 65:85-93, 2001.
54. Turner EH, Matthews AM, Linardatos E, et al: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 358:252-260, 2008.
55. Witkovsky P: Dopamine and retinal function. *Doc Ophthalmol* 108:17-40, 2004.
56. Woods CD: Self-reported mental illness in a dental school clinic population. *J Dent Ed* 67:500-504, 2003.

BIBLIOGRAFIA

Elenkov IJ, Iezzoni DG, Daly A, et al: Cytokine dysregulation, inflammation and well-being, *Neuroimmunomodulation* 12:255-269, 2005.
Frazer A: Pharmacology of antidepressants, *J Clin Psychopharmacol* 17(Suppl 1):2S-18S, 1997.
Gray JA, Roth BL: The pipeline and future of drug development in schizophrenia, *Mol Psychiatry* 12:904-922, 2007.
Hales RE, Yudofsky SC, editors: *The American Psychiatric Publishing textbook of clinical psychiatry*, ed 4, Washington, DC, 2003, American Psychiatric Publishing.
Holsboer F: Stress, hypercortisolism and corticosteroid receptors in depression: implications for therapy, *J Affect Disord* 62:77-91, 2001.
Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, et al: Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia, *N Engl J Med* 353:1209-1223, 2005.
McDaniel KD: Clinical pharmacology of monoamine oxidase inhibitors, *Clin Neuropharmacol* 9:207-234, 1986.
Millan MJ: Multi-target strategies for the improved treatment of depressive states: conceptual foundations and neuronal substrates, drug discovery and therapeutic application, *Pharmacol Ther* 110:135-370, 2006.
Schatzberg AF, Nemeroff CB, editors: *The American Psychiatric Publishing textbook of psychopharmacology*, ed 3, Washington, DC, 2004, American Psychiatric Publishing.
Sequeira A, Turecki G: Genome wide gene expression studies in mood disorders, *OMICS* 10:444-454, 2006.

CAPÍTULO 13

*Sedativos Hipnóticos, Ansiolíticos e Relaxantes Musculares de Ação Central**

JOSEPH A. GIOVANNITTI, JR. E PAUL A. MOORE

Os fármacos discutidos neste capítulo têm como característica farmacológica comum a de serem depressores do sistema nervoso central (SNC); esses agentes são capazes de induzir várias respostas clínicas, como alívio da ansiedade, efeitos sedativos hipnóticos e relaxamento muscular por ação central. Apesar de todos esses fármacos induzirem redução de funções centrais, certas categorias de agentes apresentam algum grau de seletividade, fato que determina as suas indicações terapêuticas na prática médica e odontológica. Contudo, a capacidade de esses fármacos induzirem seletivamente sedação, hipnose, diminuição da ansiedade ou relaxamento muscular é limitada, e ocorre uma significativa sobreposição em suas indicações clínicas. Com frequência, esses agentes distinguem-se por diferenças farmacocinéticas e diferenças nos mecanismos de ação. As múltiplas ações e usos desses agentes também são discutidos em outros capítulos que tratam de anticonvulsivantes (Cap. 14), agentes anestésicos gerais (Cap. 18) e anti-histamínicos (Cap. 22).

Os fármacos discutidos neste capítulo podem ser encarados como tendo efeitos depressores do SNC dose-dependentes, os quais evoluem desde redução da ansiedade, sedação, hipnose, anestesia, e, finalmente, morte caso a dose seja suficientemente elevada. Como ansiolíticos, esses medicamentos reduzem a resposta ansiosa; como sedativos, produzem relaxamento, calma e diminuição da atividade motora sem perda de consciência. Como hipnóticos, induzem sonolência e um estado de redução de consciência que se assemelha ao sono natural, com diminuição da atividade motora e prejuízo da capacidade de resposta sensorial. Como anestésicos, provocam um estado de inconsciência do qual o paciente não pode ser despertado. Nem todos os sedativos hipnóticos são capazes de induzir anestesia com facilidade, e nem todos os depressores do SNC podem ser usados como sedativos hipnóticos. Os agentes anestésicos gerais facilmente induzem a inconsciência e não são adequados como sedativos hipnóticos em nível ambulatorial.

A insônia é uma manifestação importante das cerca de 90 diferentes formas de distúrbios do sono.[11] Estudos epidemiológicos relatam que a insônia é generalizada, afetando um terço da população. A insônia é mais prevalente em mulheres e é mais comum em indivíduos idosos do que em indivíduos mais jovens. Aproximadamente metade dos americanos acima de 65 anos sofrem de distúrbios do sono.[41]

Os barbitúricos eram os sedativos hipnóticos mais prescritos há 50 anos. Hoje foram quase totalmente substituídos por agonistas do receptor de benzodiazepínicos. Uma das vantagens dos benzodiazepínicos e fármacos afins sobre os barbitúricos é sua margem de segurança mais ampla. Outras vantagens são o desenvolvimento mais lento de tolerância e dependência física, mínima indução da atividade de enzimas hepáticas e menos interações medicamentosas.

A ansiedade é um dos transtornos psiquiátricos mais comuns. Nos Estados Unidos, quase 8% da população têm um transtorno de ansiedade durante qualquer período determinado de 6 meses. Embora a maioria dos indivíduos tenha determinados períodos e graus de ansiedade, a farmacoterapia é indicada somente quando a ansiedade começa a interferir na vida diária. Da mesma maneira, deve-se ponderar a conveniência de intervenção farmacológica quando a ansiedade situacional (como pode ser experimentada por um paciente antes de um procedimento cirúrgico ou de diagnóstico) é considerada suficiente para comprometer a assistência clínica.

De acordo com o *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders* (DSM-IV),[10] os transtornos de ansiedade abrangem vários estados agudos e crônicos de ansiedade e fobias. Os transtornos de ansiedade específicos incluem o transtorno do pânico com ou sem agorafobia, agorafobia sem transtorno do pânico, transtorno de ansiedade generalizada, transtorno obsessivo-compulsivo, transtorno de estresse agudo, transtorno de estresse pós-traumático, fobia social, fobia específica (simples), transtorno de ansiedade induzido por substância e ansiedade resultante de uma condição clínica geral. A ênfase principal neste capítulo é sobre os fármacos eficazes contra a ansiedade como um sintoma e não como um transtorno específico. Embora os fármacos ansiolíticos tenham aplicações no tratamento de transtornos de ansiedade em geral, outros medicamentos, como antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamino-oxidase e inibidores seletivos da recaptura de serotonina, são utilizados na farmacoterapia dos transtornos do pânico, transtornos fóbicos e transtornos obsessivos-compulsivos. Estes últimos agentes são discutidos em detalhes no Capítulo 12.

Quase todos os depressores do SNC, incluindo etanol, hidrato de cloral, opioides e barbitúricos, podem ser usados como agentes ansiolíticos, mas esse efeito é decorrente da sedação não seletiva do SNC. O primeiro fármaco que parecia ter alguma seletividade como agente ansiolítico foi o meprobamato. Originalmente desenvolvido e comercializado como um relaxante muscular no início dos anos 1950, o meprobamato logo se tornou mais amplamente usado como ansiolítico. A popularidade do meprobamato diminuiu rapidamente com a introdução dos benzodiazepínicos nos anos 1960. Os benzodiazepínicos tornaram-se fármacos extremamente populares porque apresentavam seletividade ansiolítica e relativa segurança de uso, mesmo após clara superdosagem. Não obstante, a sedação é um efeito colateral proeminente dos benzodiazepínicos e ocorre depressão adicional do SNC caso outros depressores do SNC sejam usados simultaneamente. Sua seletividade ansiolítica é mais bem descrita em termos relativos, e não em termos absolutos. A possibilidade de que as propriedades ansiolíticas e depressoras do SNC sejam farmacologicamente distinguíveis foi aventada novamente com a introdução da buspirona (um derivado azapirô-

*Os autores desejam agradecer ao Dr. Leslie Felpel por suas contribuições em edições anteriores deste capítulo.

nico), um agente ansiolítico eficaz com pouca ou nenhuma propriedade sedativa, que provoca muito pouca ou nenhuma depressão adicional quando usada com depressores do SNC.

A utilidade e a eficácia de qualquer agente ansiolítico variam de acordo com o paciente, o ambiente clínico, a conduta do dentista "junto à cadeira", a via de administração e as propriedades do medicamento escolhido. O conhecimento das características farmacológicas dos vários agentes ansiolíticos é fundamental para a seleção do medicamento apropriado, evitando-se interações medicamentosas e obtendo-se a resposta terapêutica desejada com o mínimo de efeitos colaterais adversos.

BENZODIAZEPÍNICOS

Em virtude de sua seletividade e margem de segurança, os benzodiazepínicos estão entre as classes de medicamentos mais utilizadas na história da medicina. Foram sintetizados, literalmente, milhares de derivados benzodiazepínicos, e mais de 100 foram testados quanto a sua atividade clínica. Atualmente, várias dezenas de benzodiazepínicos são comercializadas em todo o mundo.

O diazepam foi o fármaco mais prescrito nos Estados Unidos durante a década de 1970 e se manteve entre os 10 medicamentos mais prescritos por cerca de duas décadas. Atualmente, o benzodiazepínico mais prescrito é o alprazolam. As pesquisas indicam que cerca de 15% dos adultos nos Estados Unidos tomam um benzodiazepínico pelo menos uma vez por ano. Os membros da comunidade médica e a imprensa leiga sugeriram que os benzodiazepínicos são usados em excesso e que frequentemente servem como substituto de uma consulta médica ou como placebo para uma população cada vez menos disposta a aceitar um estado mínimo de infelicidade. Em resposta a esse problema, as informações dos fabricantes nas bulas advertem os profissionais de que os benzodiazepínicos não devem ser prescritos por mais de quatro meses sem uma reavaliação cuidadosa do estado do paciente e que não devem ser prescritos para o estresse da vida cotidiana.

Química e Relações Estrutura-Atividade

A Figura 13-1 e a Tabela 13-1 mostram as estruturas dos 1,4-benzodiazepínicos farmacologicamente ativos. Todos os benzodiazepínicos atualmente disponíveis nos Estados Unidos são derivados da molécula básica mostrada na Tabela 13-1, na qual vários grupos substituintes são fixados. Ligeiras modificações da estrutura básica produziram triazolobenzodiazepínicos (p. ex., alprazolam, triazolam) e os imidazobenzodiazepínicos (p. ex., midazolam).

Todos os benzodiazepínicos com atividade psicofarmacológica possuem um grupamento eletronegativo em R_7. Um átomo de cloro parece conferir atividade ótima, enquanto bromo- e nitro-substituições produzem ansiolíticos apenas modestos. No entanto, uma porção nitro na posição R_7 aumenta as propriedades anticonvulsivas, como ilustrado pelo clonazepam, que é usado como um anticonvulsivante. Hidrogênio ou grupos metila em R_7 reduzem de maneira significativa a atividade farmacológica. A substituição na posição 5 com qualquer outro grupo que não o anel fenila também reduz a atividade. A halogenação em R_2' aumenta a potência; substituições alquila mais volumosas a diminuem. A substituição no nitrogênio em R_1 por um grupo metila aumenta a atividade, assim como grupos metila ou hidrogênio em R_3. Aventou-se uma via biossintética para a formação *in vivo* de benzodiazepínicos diazepam-símiles.[7] Não se sabe se tal síntese ocorre naturalmente, mas encontram-se benzodiazepínicos em uma variedade de alimentos.[69]

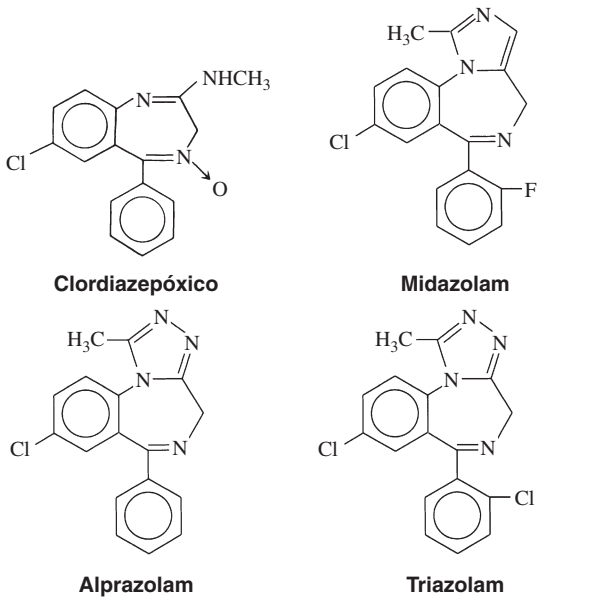


FIGURA **13-1** Fórmulas estruturais do clordiazepóxido, o primeiro benzodiazepínico usado clinicamente; do midazolam, um imidazobenzodiazepínico; e dos triazolobenzodiazepínicos alprazolam e triazolam. O triazolam é derivado do alprazolam pela adição de um átomo de cloro na posição orto do grupo fenil. O estazolam é formado a partir do alprazolam pela remoção do grupo metila do anel triazólico (não mostrado).

Mecanismo de Ação

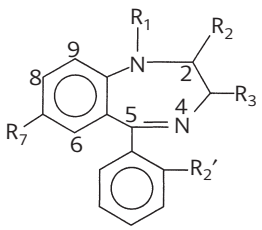
Talvez o avanço mais instigante e significativo na compreensão da ansiedade e do mecanismo de ação dos benzodiazepínicos tenha ocorrido com a descoberta de sítios específicos de ligação para benzodiazepínicos no cérebro e a compreensão de que tais sítios estavam de certa maneira relacionados com o neurotransmissor inibitório ácido γ-aminobutírico (GABA). Como ilustrado esquematicamente na Figura 13-2, quando o receptor GABA é ativado, o canal de Cl^- abre-se, possibilitando influxo de Cl^-, hiperpolarização da membrana e inibição neuronal. Os benzodiazepínicos, ao interagir com sítios de ligação de benzodiazepínicos de alta afinidade no complexo do receptor de GABA, facilitam a ação desse neurotransmissor. Embora desprovidos de efeitos diretos GABA-miméticos, os benzodiazepínicos aumentam a neurotransmissão inibitória produzida pelo GABA. Embora o mecanismo exato pelo qual os benzodiazepínicos exercem seu efeito não esteja totalmente esclarecido, sabe-se que eles aumentam a frequência de abertura dos canais de Cl^- em resposta ao GABA.[60] Os benzodiazepínicos aumentam a inibição GABAérgica (principalmente pós-sináptica); qualquer sistema transmissor modulado por esse mecanismo de inibição é ainda mais inibido quando em presença de benzodiazepínicos.

Os receptores benzodiazepínicos são encontrados no cérebro de todas as espécies de mamíferos, em aves, anfíbios, répteis e peixes superiores. Esses receptores estão ligados a um subtipo específico de receptor GABA, o receptor $GABA_A$ (Fig. 13-2). A Figura 13-3 dá mais detalhes sobre domínios de ligação associados ao receptor $GABA_A$. Historicamente, os receptores de GABA foram classificados em dois subtipos: os receptores $GABA_A$, ligados ao canal de Cl^-, e os receptores $GABA_B$, ligados à proteína G. Os receptores $GABA_A$ sensíveis a benzodiazepínicos são ativados por agonistas GABAérgicos, como o muscimol (um alucinógeno), e bloqueados por antagonistas de GABA, como a picrotoxina e a bicuculina (convulsivantes).[72] Os receptores $GABA_B$ não respondem a benzodiazepínicos e à bicuculina, mas são ativados pelo baclofeno, um relaxante muscular de ação central.

O receptor de benzodiazepínicos – juntamente com o receptor $GABA_A$, um receptor de barbitúricos, o canal de Cl^- e domínios de ligação para outros fármacos – forma um único complexo macromolecular. De maneira semelhante aos receptores de GABA, os receptores para benzodiazepínicos são heterogêneos; há pelo menos três tipos: tipo 1 (BZ_1), tipo 2 (BZ_2) e o "tipo periférico". A presença dos tipos BZ_1 e BZ_2 é aparentemente determinada pela composição da subunidade do complexo macromolecular $GABA_A$. O receptor BZ_1 parece estar relacionado com o sono, enquanto o receptor BZ_2 pode estar ligado à cognição e função motora. Os sítios de ligação de alta afinidade para benzodiazepínicos são encontrados em subunidades específicas do complexo

TABELA **13-1**

Estruturas Químicas de Alguns Benzodiazepínicos



	GRUPOS SUBSTITUINTES				
FÁRMACO	**R_1**	**R_2**	**R_3**	**R_7**	**R_2'**
Alprazolam	Ver Figura 13-1				
Clordiazepóxido	Ver Figura 13-1				
Clonazepam	—H	=O	—H	—NO_2	—Cl
Clorazepato	—H	=O	—COOH	—Cl	—H
Diazepam	—CH_3	=O	—H	—Cl	—H
Estazolam	Ver Figura 13-1				
Flurazepam	—$CH_2CH_2N(C_2H_5)_2$	=O	—H	—Cl	—F
Halazepam	—CH_2CF_3	=O	—H	—Cl	—H
Lorazepam	—H	=O	—OH	—Cl	—Cl
Midazolam	Ver Figura 13-1				
Oxazepam	—H	=O	—OH	—Cl	—H
Prazepam	—CH_2—◁	=O	—H	—Cl	—H
Quazepam	—CH_2CF_3	=S	—H	—Cl	—F
Temazepam	—CH_3	=O	—OH	—Cl	—H
Triazolam	Ver Figura 13-1				

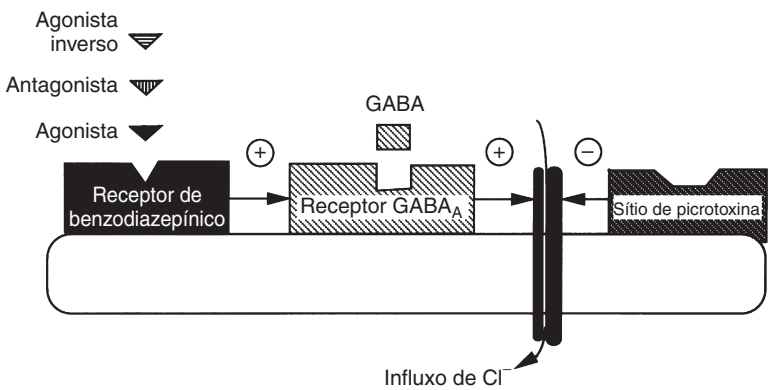


FIGURA **13-2** Esquema do complexo receptor do ácido γ-aminobutírico (GABA), ilustrando os sítios de ação dos agonistas e antagonistas benzodiazepínicos e do GABA. O receptor de benzodiazepínico está acoplado ao receptor $GABA_A$, de modo que sua ativação facilita (indicado pelo *sinal de mais*) a ação de GABA sobre a ionóforo de Cl^-. Maior influxo de Cl^- leva a hiperpolarização (ou seja, inibição) do neurônio. Os antagonistas de benzodiazepínicos inibem a ligação destes últimos ao receptor. Os agonistas inversos inibem a atividade constitutiva do complexo receptor de benzodiazepínico-$GABA_A$ por ligação ao receptor de benzodiazepínicos. Também é ilustrado o sítio de picrotoxina que, por interação com este fármaco, antagoniza (*sinal de menos*) o influxo de Cl^- e pode levar a convulsões. (Adaptado de Dubovsky SL: Generalized anxiety disorder; new concepts and psychopharmacologic therapies, *J Clin Psychiatry* 51 [suppl 1]:3-10, 1990.)

receptor $GABA_A$, o qual, como aparece na Figura 13-4, é um pentâmero composto por várias subunidades de glicoproteína (α, β, γ). Essa organização é semelhante à organização do receptor nicotínico. Conforme ilustrado na Figura 13-4, que mostra a forma mais comum de complexo receptor $GABA_A$ no cérebro de ratos, é necessária (mas não suficiente) uma subunidade γ para a ligação de benzodiazepínicos e os efeitos farmacológicos.[56] Experimentos de clonagem mostraram a existência de vários subtipos de subunidades α, β, γ,[33] fato que fundamenta a heterogeneidade dos receptores de GABA.[13,49]

A heterogeneidade das subunidades do receptor pode oferecer uma explicação para os diversos efeitos farmacológicos dos benzodiazepínicos (ansiolíticos, anticonvulsivantes, sedativos e relaxantes da musculatura esquelética). A determinação da base molecular da heterogeneidade do receptor pode, em última instância, facilitar o desenvolvimento de benzodiazepínicos com maior grau de seletividade na produção de cada um daqueles efeitos. Na atualidade, nenhum dos benzodiazepínicos ansiolíticos disponíveis clinicamente apresenta seletividade para receptores BZ_1 ou BZ_2, embora o benzodiazepínico hipnótico quazepam provavelmente seja seletivo para o receptor BZ_1.[50] Mais adiante neste capítulo discutem-se dois compostos não benzodiazepínicos seletivos para o receptor BZ_1, o zolpidem e a zaleplona.

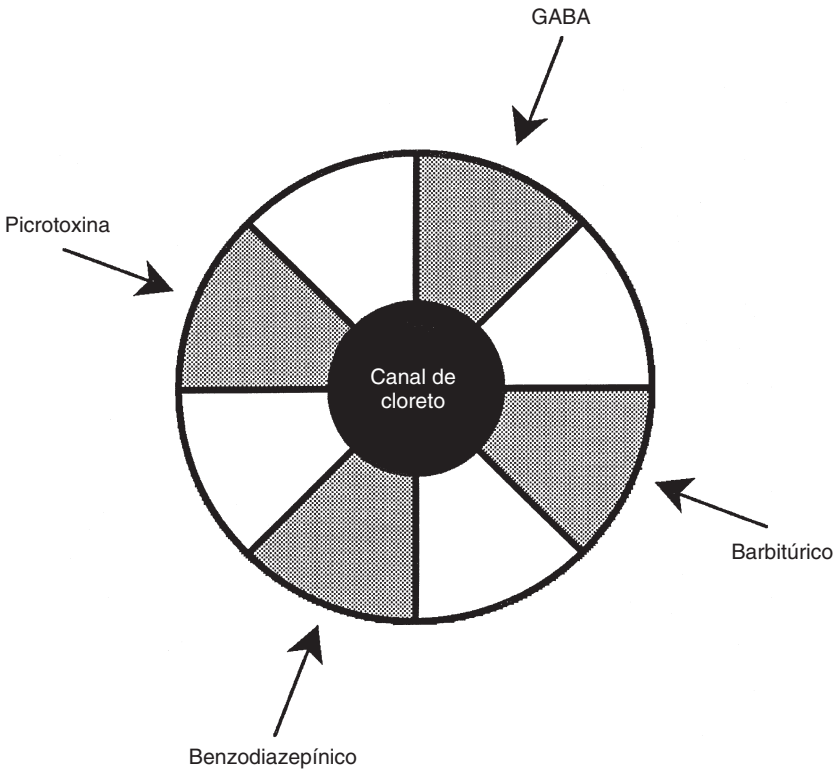


FIGURA **13-3** Arranjo de domínios de ligação alostérica no complexo receptor do ácido γ-aminobutírico ($GABA)_A$. O complexo é composto de cinco subunidades exclusivas. Com base em diferentes combinações das subunidades, vários subtipos de receptores são possíveis. Os sítios de ligação para picrotoxina (um convulsivante), barbitúricos, GABA e benzodiazepínicos são apresentados para fins ilustrativos. Além disso, foram identificados sítios de ligação distintos para outros agentes químicos (mostrado como áreas em branco). A figura não identifica quais subunidades do receptor estão envolvidas na ligação de cada fármaco. (Adaptado de Sieghart W: $GABA_A$ receptors: ligand-gated Cl^- ion channels modulated by multiple drug-binding sites. *Trends Pharmacol Sci* 13:446-450, 1992.)

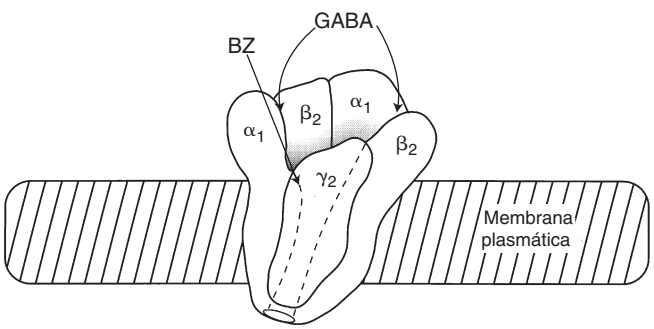


FIGURA **13-4** Modelo estrutural do complexo receptor ácido γ-aminobutírico (*GABA*)-benzodiazepínico (*BZ*). O arranjo das subunidades (α, β, γ) forma o canal de Cl^-. Os sítios de ligação de GABA estão apontados nas duas interfaces análogas entre as subunidades α e β. O sítio de ligação para BZ está associado à interface das subunidades α e γ. (Adaptado de Zorumski CF, Isenberg KE: Insights into the structure and function of GABA-benzodizepine receptors: ion channels and psychiatry, *Am J Psychiatry* 148:162-173, 1991.)

A natureza heterogênea dos receptores $GABA_A$ pode explicar algumas das diferenças no perfil clínico entre benzodiazepínicos e barbitúricos. Diferentemente dos benzodiazepínicos, os barbitúricos aumentam a duração (mas não a frequência) da abertura dos canais de Cl^- ativados pelo GABA e, em altas concentrações, aumentam a condutância de Cl^- mesmo na ausência de GABA. Variações das respostas do receptor $GABA_A$ a benzodiazepínicos e barbitúricos em áreas específicas do SNC podem ser outro fator que contribui para os respectivos perfis farmacológicos.

Os receptores $GABA_B$ acoplados a proteínas G insensíveis a benzodiazepínicos estão associados a diminuição da condutância de Ca^{2+} e aumento da condutância de K^+ e seria plausível esperar efeitos farmacológicos decorrentes de sua estimulação ou antagonismo. Os receptores $GABA_B$ são menos distribuídos do que os receptores $GABA_A$, mas são encontrados em altas concentrações no córtex cerebral e no cerebelo. Podem existir subtipos de receptores $GABA_B$. Esses receptores não foram estudados de maneira tão extensa como os receptores $GABA_A$, mas foi aventada sua participação na regulação da pressão arterial[61] além da atividade muscular, além de serem sítios potenciais para ações terapêuticas de fármacos.

A existência de subclasses de receptores benzodiazepínicos sugere que alguns agentes, com atividade específica para os subtipos de receptores individuais, podem ser mais seletivos do que outros em termos de seu perfil farmacológico. Ainda não se sabe se essa seletividade resulta em diferenças clínicas significativas.[14] O quazepam, um benzodiazepínico hipnótico de longa duração de ação, produz sedação, mas parece ter pouco efeito atáxico e pode causar menos tolerância do que outros benzodiazepínicos. Estudos autorradiográficos mostraram ligação seletiva do quazepam aos receptores BZ_1,[31] o que pode explicar a sedação com efeitos relaxantes musculares mínimos. De todos os benzodiazepínicos atualmente disponíveis, apenas o quazepam, um de seus metabólitos ativos (1-oxoquazepam), e possivelmente o agente ansiolítico halazepam, têm seletividade para o subtipo de receptor BZ_1. Esses benzodiazepínicos diferem quimicamente de outros por conterem um substituinte trifluoroetil (Tabela 13-1), que pode ser responsável pela seletividade para BZ_1. Entretanto, a atividade seletiva no receptor BZ_1 não tem sido associada a qualquer benefício clínico especial do quazepam, em comparação com outros benzodiazepínicos para o tratamento da insônia.

Outro efeito potencial dos benzodiazepínicos está no receptor benzodiazepínico do "tipo periférico", atualmente conhecido como a proteína mitocôndrica translocadora. Esses sítios periféricos de ligação de benzodiazepínicos, que podem ser farmacologicamente diferenciados dos receptores BZ_1 e BZ_2 centrais, foram encontrados não só na periferia (rim, pulmão), mas também no cérebro. No SNC, eles são mais predominantes em células da glia. Suas funções incluem o transporte de colesterol para as mitocôndrias, com consequente aumento da síntese de esteroides. A ati-

vidade desse transportador parece ter efeitos importantes em determinados distúrbios cerebrais.

Embora as ações farmacológicas dos benzodiazepínicos estejam intimamente ligadas a receptores de GABA, sugeriu-se que numerosos outros neurotransmissores, como glicina, norepinefrina e 5-hidroxitriptamina (5-HT), podem desempenhar algum papel em sua ação. Uma interação entre GABA e 5-HT foi experimentalmente demonstrada com diazepam e ansiolíticos triptaminérgicos.[36] Esse achado é interessante, tendo em vista o mecanismo de ação do agente ansiolítico não sedativo buspirona (ver mais adiante), que é um agonista parcial de 5-HT_{1A}.

Efeitos Farmacológicos

Clinicamente, os benzodiazepínicos têm úteis propriedades ansiolíticas, sedativo-hipnóticas, amnésticas, anticonvulsivantes e relaxantes musculares. No passado acreditava-se que os benzodiazepínicos diferiam farmacologicamente apenas em termos de sua farmacocinética. Embora as diferenças nas propriedades farmacocinéticas expliquem muitas das suas especificidades clínicas, determinados benzodiazepínicos parecem ter propriedades exclusivas.[17] Foram documentadas propriedades antidepressivas e antipânico do alprazolam, e o diazepam pode ser mais seletivo como relaxante muscular esquelético do que outros benzodiazepínicos. O diazepam é o único benzodiazepínico aprovado para o tratamento dos espasmos musculares esqueléticos e da espasticidade de origem central.

Sistema nervoso central

Muitos dos efeitos gerais dos benzodiazepínicos sobre o SNC são semelhantes aos efeitos dos antigos sedativos hipnóticos, como os barbitúricos. Todos os benzodiazepínicos produzem depressão dose-dependente do SNC. Sonolência e sedação são manifestações comuns dessa ação depressora central e podem ser consideradas efeitos colaterais em alguns casos e terapeuticamente úteis em outros. Alguns benzodiazepínicos, como o flurazepam e o temazepam, são comercializados especificamente como agentes hipnóticos. Embora os benzodiazepínicos hipnóticos provavelmente não sejam mais específicos para a promoção do sono do que os benzodiazepínicos ansiolíticos, diferenças em sua farmacocinética podem fazer com que um determinado benzodiazepínico seja mais adequado como agente hipnótico do que como ansiolítico.

Embora seja difícil diferenciar clinicamente os efeitos centrais dos benzodiazepínicos dos de outros sedativos hipnóticos, determinados modelos experimentais animais indicam que os benzodiazepínicos possuem propriedades ansiolíticas seletivas. Macacos normalmente ferozes do gênero *Macaca* e ratos tornados altamente irritáveis em função de lesões na área septal do cérebro são domesticados e acalmados com benzodiazepínicos. As doses necessárias para produzir esses efeitos são um décimo daquelas que causam ataxia e sonolência. Os barbitúricos também domesticam esses animais, mas as doses necessárias invariavelmente produzem falta de coordenação e sonolência.

Em doses clínicas, alguns benzodiazepínicos podem induzir amnésia anterógrada, o que significa que a memória de eventos ocorridos algum tempo após a administração do fármaco não é retida.[12] Esse efeito é útil terapeuticamente na sedação intravenosa ou na intervenção anestésica monitorada. Outros efeitos centrais dos benzodiazepínicos são relaxamento muscular e atividade anticonvulsiva. Esses efeitos são discutidos mais adiante neste capítulo (relaxamento muscular) e no Capítulo 14 (atividade anticonvulsivante).

Sistema cardiovascular

No adulto saudável, doses terapêuticas normais de benzodiazepínicos causam poucas alterações no débito cardíaco ou na pressão arterial. Tanto em indivíduos normais como em pacientes com doenças cardíacas, doses acima do normal diminuem a pressão arterial, o débito cardíaco e o volume sistólico, mas esses efeitos, em geral, não são clinicamente significativos. Os benzodiazepínicos costumam ser prescritos para pacientes cardíacos em quem a ansiedade contribui para os sintomas.

Sistema respiratório

Assim como qualquer medicamento sedativo, os benzodiazepínicos são depressores respiratórios. Em indivíduos saudáveis, doses normais de benzodiazepínicos têm pouco efeito sobre a respiração. No entanto, há relatos de insuficiência respiratória induzida por benzodiazepínicos em pacientes com doença pulmonar. Os benzodiazepínicos podem causar efeitos depressores respiratórios aditivos com outros fármacos depressores centrais. Há relatos de recém-nascidos de mães que receberam lorazepam intravenoso imediatamente antes do parto que apresentaram sucção precária, hipotermia e necessidade de assistência ventilatória. O midazolam, utilizado principalmente para sedação intravenosa e para indução da anestesia, pode causar depressão respiratória e apneia. Caso seja usado um opioide em combinação com midazolam pode ocorrer depressão respiratória clinicamente significativa.[12]

Absorção, Destino e Eliminação

Há diferenças farmacocinéticas entre benzodiazepínicos individuais e uma ampla gama de velocidades de início e de durações de ação desses compostos. Os benzodiazepínicos podem ser classificados de acordo com sua meia-vida de eliminação, como ilustrado na Tabela 13-2; no entanto, a meia-vida de eliminação de um determinado fármaco é apenas um fator que afeta o seu perfil clínico. A velocidade de absorção, de distribuição e de redistribuição do fármaco frequentemente são fatores importantes na determinação do início e duração dos efeitos clínicos após a administração a curto prazo. Além disso, há uma grande variação nas meias-vidas do fármaco entre os pacientes.

Após a administração oral, a maioria dos benzodiazepínicos é rapidamente absorvida e altamente ligada às proteínas plasmáticas. O lorazepam, oxazepam, prazepam e temazepam apresentam absorção mais lenta. As concentrações sanguíneas máximas geralmente são obtidas em 1 a 3 horas. A lipossolubilidade desses compostos, entretanto, difere significativamente, de maneira que um fármaco altamente lipossolúvel, como o diazepam, exerce o seu efeito mais rapidamente, enquanto o lorazepam, menos lipossolúvel, tem um início de ação mais lento, mesmo após a absorção sistêmica. O diazepam acumula-se também na gordura corporal em virtude de suas propriedades lipofílicas, e é lentamente eliminado desses estoques. Essa característica é parcialmente responsável pela prolongada meia-vida do diazepam, que pode variar de 1 a 4 dias.

Muitos benzodiazepínicos são convertidos em metabólitos farmacologicamente ativos, cujas meias-vidas são prolongadas (Fig. 13-5). O clorazepato e o prazepam são quase completamente convertidos (no estômago e no fígado) no metabólito de longa ação desmetildiazepam (nordazepam) antes de entrarem na circulação sistêmica. O desmetildiazepam é um metabólito de muitos outros benzodiazepínicos, incluindo o clordiazepóxido, diazepam e halazepam. O flurazepam também é convertido em metabólitos ativos em sua primeira passagem pelo fígado. Os produtos de metabolismo de fase I, em geral, são finalmente conjugados com ácido glicurônico, inativados e eliminados na urina e nas fezes. Pelo fato de as meias-vidas dos diferentes metabólitos ativos variarem consideravelmente, a duração total do efeito farmacológico dos benzodiazepínicos também varia consideravelmente. O oxazepam e o lorazepam não são convertidos em metabólitos ativos, mas sim diretamente conjugados e eliminados. Esses fármacos são eliminados rapidamente e podem ser especialmente úteis em pacientes com deficiência de enzimas microssômicas hepáticas em consequência de doença hepática ou outras razões.

O alprazolam e o triazolam, que contêm um anel triazólico fundido, sofrem α-hidroxilação no grupo metila do anel. Essa reação é mediada por isoenzimas hepáticas CYP3A4 e, para o triazolam, sua posterior conversão ao derivado glicuronídeo ocorre rapidamente, o que explica a curta duração de ação desse fármaco. O alprazolam e o triazolam também sofrem 4-hidroxilação do anel benzodiazepínico e, em seguida, conjugação com ácido glicurônico. O midazolam, que contém um anel imidazólico fundido, é rapidamente metabolizado de maneira semelhante, tem rápido início de ação, depuração metabólica alta, rápida taxa de eliminação e curta duração de ação. A cessação da atividade no SNC é resultado de redistribuição periférica e transformação metabólica. Esse fármaco é convertido em vários metabólitos com pouca atividade farmacológica; no entanto, por causa do extenso metabolismo de

TABELA **13-2**

Classificação de Benzodiazepínicos com Base na Meia-Vida de Eliminação após Administração Oral

FÁRMACO	TEMPO PARA ALCANÇAR A CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA MÁXIMA (h)	MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO (h)	PRINCIPAIS METABÓLITOS ATIVOS
De Ação Curta a Intermediária			
Alprazolam	1-2	12-15	α-Hidroxialprazolam
Estazolam	2	10-24	Nenhum
Lorazepam	1-6	10-18	Nenhum
Midazolam	0,2-1	2-5	α-Hidroximidazolam
Oxazepam	1-4	5-15	Nenhum
Temazepam	2-3	10-20	Nenhum
Triazolam	1-2	1,5-5	α-Hidroxitriazolam
De Ação Prolongada			
Clordiazepóxido	1-4	5-30	Desmetilclordiazepóxido Demoxepam Desmetildiazepam
Clorazepato*	1-2	30-100	Desmetildiazepam
Diazepam	1-2	30-60	Desmetildiazepam
Flurazepam*	0,5-1	50-100	N-Desalquilflurazepam
Halazepam	1-3	14	Desmetildiazepam
Prazepam*	2,5-6	30-100	Desmetildiazepam
Quazepam	2	40	2-Oxo-quazepam N-Desalquilflurazepam

*Não atinge a circulação na forma original em quantidades clinicamente significativas. Os valores informados referem-se ao metabólito principal.

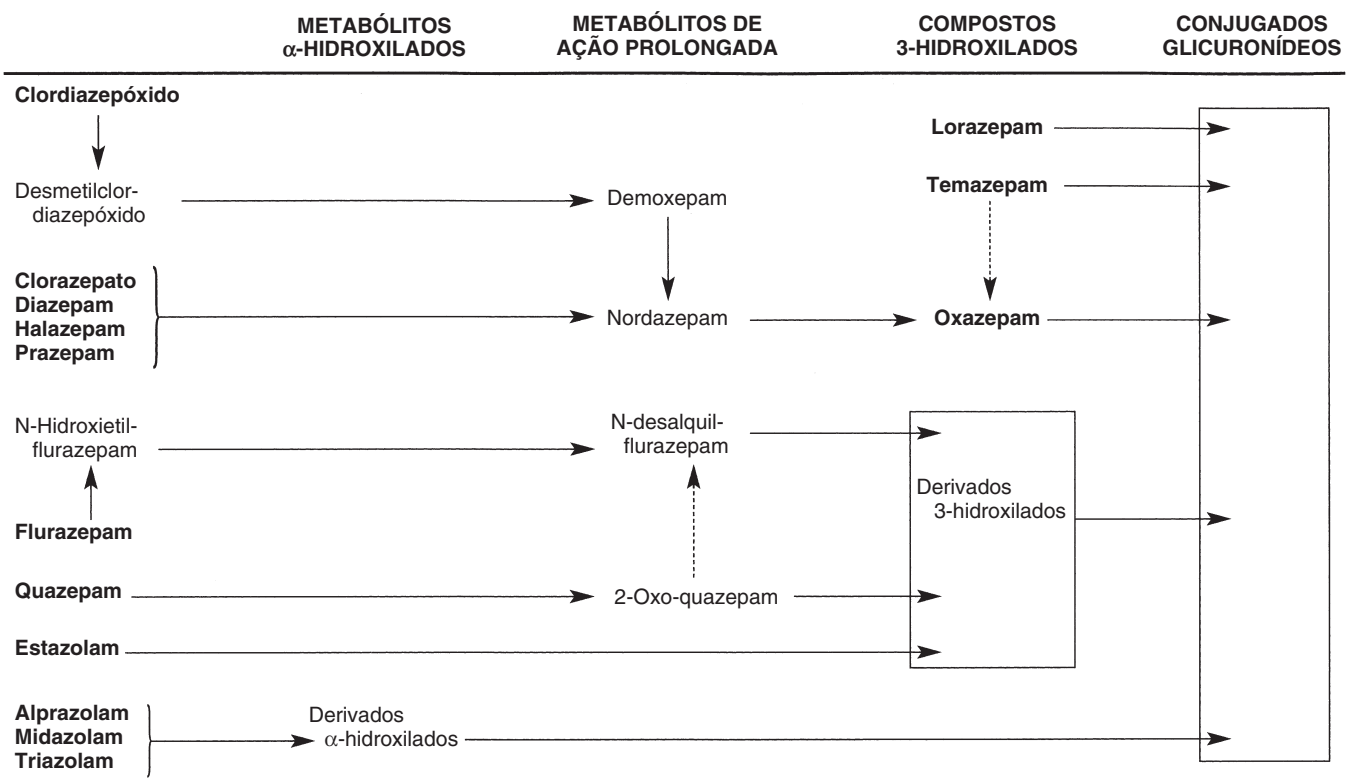


FIGURA **13-5** Metabolismo dos benzodiazepínicos. Fármacos disponíveis para uso clínico no Brasil estão ressaltados **em negrito**. Com exceção dos profármacos clorazepato e prazepam, apenas os conjugados glicuronídeos são inativos.

primeira passagem, o metabólito α-hidroxilado pode contribuir para o efeito sedativo quando o midazolam é administrado a crianças por via oral.

Acredita-se que a modesta biodisponibilidade oral (aproximadamente 50%) do triazolam, alprazolam e midazolam seja resultante da metabolização pelo CYP3A4 na parede intestinal e do metabolismo hepático de primeira passagem. A disponibilidade do triazolam é aumentada quando ele é administrado por via sublingual.[32] A inibição do metabolismo CYP3A4 pela coadministração de itraconazol, eritromicina ou suco de toronja[i] pode aumentar significativamente a concentração sanguínea máxima e a área sob as curvas desses benzodiazepínicos de curta duração de ação.[27]

Muitos benzodiazepínicos são biotransformados em metabólitos de longa ação. Esses metabólitos, que se acumulam com a administração repetida, são a causa dos efeitos residuais duradouros. Um metabólito ativo do flurazepam e do quazepam, o N-desalquilflurazepam, que é responsável por parte da atividade de quazepam e da quase totalidade da atividade do flurazepam, tem uma meia-vida de eliminação de 50 a 100 horas. Estudos em laboratórios de sono demonstraram que o flurazepam não atinge a plena eficácia até a segunda ou terceira noite consecutiva de tomada do fármaco. O quazepam diminui a latência do sono e facilita sua manutenção após uma única dose.

O temazepam tem meia-vida de cerca de 13 horas, formando-se apenas uma quantidade muito pequena do seu metabólito oxazepam; o estazolam tem meia-vida semelhante e dá origem a um metabólito ativo de curta duração. O triazolam, com meia-vida média de 2,9 horas, é convertido em metabólitos que, apesar de ativos, são rapidamente eliminados. Por causa de suas curtas durações de ação, o temazepam e o triazolam geralmente não se acumulam nem mesmo com o uso frequente às noites. O triazolam está indicado para pacientes que têm dificuldade para conciliar o sono, mas não para mantê-lo.

Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas

O efeito colateral mais comum dos benzodiazepínicos é a sonolência. Esta pode não ser uma reação indesejada, mas sim um efeito terapêutico benéfico em estados ansiosos que causam insônia. Outros sinais e sintomas de depressão dose-dependente do SNC incluem ataxia, falta de coordenação, disartria, confusão, apatia, fraqueza muscular, tontura e sonolência. Os idosos (acima de 65 anos de idade) parecem ser particularmente suscetíveis; indivíduos com história de uso abusivo de álcool ou barbitúricos parecem ser particularmente resistentes às propriedades depressoras gerais do SNC dos benzodiazepínicos.

Pacientes idosos e jovens respondem a benzodiazepínicos ocasionalmente com excitação em vez de depressão. Os efeitos excitatórios do SNC podem incluir incidência aumentada de pesadelos, hiperatividade, insônia, irritabilidade, agitação e fúria e hostilidade. Pelo fato de essas respostas diferirem do que seria esperado de um depressor do SNC, elas têm sido denominadas *reações paradoxais*. Embora o diazepam seja usado no tratamento agudo do estado de mal epiléptico, observou-se também uma diminuição paradoxal do limiar convulsivo, particularmente em pacientes com epilepsia grande mal. Essas ocorrências incomuns do que parece ser uma ação excitatória do SNC pode ser um efeito desinibitório semelhante ao que é observado com o álcool.

Os benzodiazepínicos causam alterações nos padrões de sono normal. Os pacientes parecem adaptar-se rapidamente à depressão inespecífica do SNC causada pelos benzodiazepínicos. No entanto, a sedação durante o dia após uma dose noturna, chamada de "ressaca", é um efeito colateral comum, especialmente para benzodiazepínicos de longa duração de ação. Esse efeito residual pode ser benéfico em alguns casos, mas indesejável em outros.

Os efeitos adversos dos benzodiazepínicos distintos daqueles que podem ser atribuídos às ações depressoras centrais provocam mais irritação do que risco de morte. As reações alérgicas aos benzodiazepínicos geralmente manifestam-se como erupções cutâneas menores. Pelo fato de as formulações injetáveis de diazepam conterem propilenoglicol e solventes com álcool etílico, a administração intramuscular e intravenosa pode causar dor local, flebite e trombose. Há maior probabilidade de ocorrência de flebite se forem usadas as veias da mão ou do punho e pode ser mais comum após injeções repetidas, especialmente em fumantes inveterados, idosos e mulheres que tomam contraceptivos orais. Com a introdução do benzodiazepínico hidrossolúvel midazolam, houve diminuição da ocorrência de complicações venosas e dor no local da injeção.

Frequentemente há desenvolvimento de tolerância e dependência psicológica com benzodiazepínicos, mas a dependência física verdadeira é menos comum. Não obstante, o potencial de uso abusivo de benzodiazepínicos não deve ser ignorado.[51] A tolerância aos efeitos sedativo-hipnóticos dos benzodiazepínicos desenvolve-se mais lentamente com os agentes de ação mais prolongada. Nos casos de dependência física, a gravidade da abstinência depende da dose de fármaco em uso e da sua meia-vida. A suspensão abrupta de benzodiazepínicos, sobretudo os compostos de curta duração de ação, pode levar a sintomas de abstinência. Esses sintomas costumam ser quase idênticos aos sintomas para os quais o tratamento foi instituído, como ansiedade, irritabilidade, insônia e fadiga. Os sintomas tornam-se mais graves com altas doses e tratamento prolongado. A abstinência pode ser minimizada por uma redução muito gradual da dose (10% ou menos por dia ao longo de 10 a 14 dias) ou pelo uso de compostos de ação mais prolongada. A abstinência de doses mais baixas geralmente não constitui risco à vida e os sintomas não duram mais que duas semanas. A abstinência de doses elevadas pode trazer risco de morte em decorrência das convulsões que a acompanham.

Os mecanismos envolvidos no desenvolvimento da tolerância são desconhecidos, mas a administração a longo prazo de benzodiazepínicos em animais provoca infrarregulação (*downregulation*) dos receptores para benzodiazepínicos,[40] o que poderia ser um fator contribuinte. O diazepam tem sido particularmente popular como um fármaco de uso abusivo. Pela forte ligação do diazepam com componentes teciduais, em pacientes com superdosagem aguda ele não pode ser removido rapidamente por diálise ou diurese. O flumazenil, um antagonista benzodiazepínico (descrito mais adiante), pode reverter a superdosagem de benzodiazepínico. Entretanto, o flumazenil pode precipitar abstinência em pacientes dependentes de benzodiazepínicos.

Alguns benzodiazepínicos de curta ação são especialmente amnésticos; o triazolam também provoca estados confusionais e delírios. Em consideração à importância desses efeitos adversos no SNC, os Estados Unidos e vários países europeus retiraram do mercado a formulação de triazolam em comprimidos de 0,5 mg. A *Food and Drug Administration* (FDA) aprovou também a bula do triazolam recomendando o uso apenas para tratamento de curto prazo (7-10 dias) da insônia, enfatizou a necessidade de monitorar os pacientes quanto a efeitos colaterais comportamentais bizarros e estabeleceu novos limites para a dosagem máxima. O triazolam é usado de maneira abusiva mais frequentemente do que o temazepam ou o flurazepam, provavelmente por sua absorção mais rápida.

Apesar desses problemas, uma das principais vantagens dos benzodiazepínicos, em comparação com outros sedativos, é a sua elevada margem de segurança. A morte é rara em casos de superdosagem, sendo, geralmente, resultado de uma combinação de fármacos (principalmente álcool) com benzodiazepínicos. As poucas mortes associadas ao uso de um benzodiazepínico isolado envolveram principalmente pacientes idosos, crianças muito pequenas, superdosagem iatrogênica maciça, ou suicídios.

Os benzodiazepínicos atravessam a barreira placentária. Durante o primeiro trimestre, o uso a longo prazo desses fármacos em seres humanos foi associado a um aumento de malformações fetais, como fenda labial e fenda palatina. Não há uma estimativa clara do risco após uso de dose única. Todos os benzodiazepínicos são classificados como categoria D da gravidez, exceto o triazolam, que é categoria X. O consenso geral é que esses fármacos devem ser evitados durante a gravidez.[43] O uso frequente de benzodiazepínicos durante o final da gravidez pode levar a abstinência no recém-nascido. Grandes doses de benzodiazepínicos administradas à mãe durante o trabalho de parto e o parto podem acarretar depressão respiratória, hipotonia e hipotermia no recém-nascido.

[i]Nota da Revisão Científica: *Grapefruit*, uma fruta cítrica híbrida derivada do pomelo (*Citrus maxima*) com a laranja; conhecida no Brasil por vários nomes (jamboa, toronja ou toranja, laranja-romã, etc).

A Tabela 13-3 traz uma lista de interações medicamentosas associadas aos fármacos ansiolíticos e sedativos utilizados em Odontologia. O índice terapêutico para benzodiazepínicos normalmente é tão grande que as amplas faixas de posologia e concentrações sanguíneas recomendadas não afetam de modo significativo a sua segurança e eficácia. As concentrações plasmáticas após uma determinada dose podem variar tão amplamente que um pequeno desvio na eliminação por uma interação medicamentosa é improvável que cause uma superdosagem. Em indivíduos saudáveis que não estavam usando outros medicamentos, 3 horas após uma dose única de 15 mg de diazepam as concentrações plasmáticas variaram de 20 até 260 μg/mL.[38] Uma interação medicamentosa que provoque um aumento de 20% nas concentrações plasmáticas de diazepam provavelmente não apresentará toxicidade significativa. A maioria dos pacientes sadios consegue tolerar pequenas variações na absorção ou no metabolismo de um fármaco causadas pela administração concomitante de outro fármaco. A combinação de sedativos é problemática. A combinação de álcool com um benzodiazepínico é uma fonte importante de toxicidade grave.[63]

A rifampicina induz enzimas metabolizadoras intestinais e hepáticas responsáveis pelo metabolismo do diazepam, midazolam e triazolam; relatou-se uma redução da ordem de 96% na biodisponibilidade do midazolam.[2] O triazolam passa a ser metabolizado de maneira tão rápida e eficiente no intestino que as concentrações plasmáticas máximas são apenas 12% do normal.[68] Essa interação é uma das alterações mais acentuadas já relatadas na cinética de fármacos. A perda quase total da biodisponibilidade e da subsequente eficácia do triazolam é bastante significativa, justificando o uso de um ansiolítico alternativo, como o oxazepam oral, inalação de óxido nitroso ou um agente intravenoso. O anticonvulsivante carbamazepina também pode induzir as enzimas hepáticas do metabolismo oxidativo de benzodiazepínicos como alprazolam, triazolam e midazolam.[3] Podem ocorrer redução das concentrações plasmáticas de benzodiazepínicos e grande redução dos seus efeitos sedativos após administração oral desses agentes. Essa interação pode ser importante em medicina por causa da perda do controle anticonvulsivo. Também pode ocorrer uma perda de eficácia sedativa em Odontologia. Os agentes alternativos adequados para sedação nessas situações são os benzodiazepínicos metabolizados apenas por glicuronidação, como o oxazepam.

Demonstrou-se que os bloqueadores do canal de Ca^{2+} verapamil e diltiazem inibem as isoenzimas CYP3A necessárias para o metabolismo do triazolam e midazolam. Em ensaios clínicos controlados, um esquema de 2 dias com esses fármacos reduziu o metabolismo e aumentou a biodisponibilidade do midazolam e do triazolam administrados por via oral. As concentrações sanguíneas máximas aumentaram duas a três vezes e foram causa de aumento da sedação e de déficits de desempenho.[1] Recomenda-se evitar essa combinação, especialmente em pacientes idosos que sejam sabidamente sensíveis aos benzodiazepínicos.

A cimetidina também inibe o metabolismo oxidativo de determinados benzodiazepínicos, como triazolam e alprazolam; relataram-se aumentos na meia-vida da ordem de 30% e 63%.[18] O metabolismo do diazepam também pode ser retardado. Em função da diminuição do metabolismo de primeira passagem, pode ocorrer tanto aumento como prolongamento da sedação após sua administração oral.[52] Os benzodiazepínicos que são metabolizados diretamente em conjugados de ácido glicurônico (p. ex., oxazepam) não são afetados. Da mesma maneira, os antimicrobianos eritromicina e claritromicina e os antifúngicos azólicos cetoconazol e itraconazol são potenciais inibidores das isoenzimas hepáticas necessárias para o metabolismo oxidativo desses benzodiazepínicos. Ao diminuir o efeito de primeira passagem e melhorar a biodisponibilidade, as concentrações sanguíneas do triazolam podem aumentar três vezes.[67] Os agentes antivirais indinavir, nelfinavir e ritonavir inibem as enzimas hepáticas oxidativas necessárias para o metabolismo dos

TABELA 13-3

Interações Medicamentosas Adversas: Ansiolíticos e Sedativos Hipnóticos

INTERAÇÃO MEDICAMENTOSA ADVERSA (EXEMPLOS ESPECÍFICOS)	IMPLICAÇÕES CLÍNICAS
Ansiolíticos e Sedativos Hipnóticos com:	
Outros ansiolíticos e sedativos hipnóticos, álcool, opioides, antipsicóticos, antidepressivos, relaxantes musculares de ação central, anestésicos locais e gerais e outros depressores do SNC	Em combinação, a depressão do SNC soma-se aos ansiolíticos e sedativos. Complicações possíveis são perda de consciência, depressão respiratória e morte
Benzodiazepínicos com:	
Carbamazepina, rifampicina	O aumento da taxa de metabolismo reduz a biodisponibilidade de alguns benzodiazepínicos
Cimetidina, diltiazem, verapamil, eritromicina, claritromicina, inibidores de protease (indinavir, nelfinavir, ritonavir), alguns antimicóticos azólicos (itraconazol, cetoconazol) e alguns antidepressivos (fluoxetina, fluvoxamina, trazodona)	A redução da taxa de metabolismo aumenta biodisponibilidade de alguns benzodiazepínicos, aumentando e prolongando de maneira significativa seus efeitos
Hidrato de cloral com:	
Álcool	Um fármaco limita o metabolismo do outro; a depressão é mais do que aditiva
Varfarina	Competição pela ligação a proteínas plasmáticas causa aumento temporário no efeito anticoagulante
Furosemida	Relatos raros de diaforese, taquicardia e hipertensão
Epinefrina	Sensibilização miocárdica e arritmias cardíacas
Barbitúricos com:	
Ácido valproico e fenobarbital	Ocorre redução da eliminação de barbitúricos; relata-se prolongamento e aumento da sedação
Varfarina	Risco de sangramento aumenta quando se interrompe a terapia de longo prazo com barbitúricos
	O efeito anticoagulante da varfarina é reduzido na vigência de terapia concomitante com fenobarbital

SNC, Sistema nervoso central.

muitos benzodiazepínicos. Essas interações medicamentosas farmacocinéticas significativas podem potencialmente causar excesso de sedação e depressão respiratória.

Antagonistas

Os antagonistas de benzodiazepínicos são compostos terapêuticos importantes que têm o potencial de reverter os efeitos desses fármacos. Não apresentam atividade intrínseca própria, e não revertem a atividade constitutiva do receptor benzodiazepínico. O flumazenil (Fig. 13-6) é atualmente o único antagonista de receptores benzodiazepínicos aprovado pela FDA.

O flumazenil tem aplicação clínica no tratamento da superdosagem com benzodiazepínicos e na aceleração da recuperação da sedação ou anestesia por benzodiazepínicos após procedimentos diagnósticos ou cirurgias de pequeno porte. Embora algumas precauções devam ser observadas, o flumazenil pode possibilitar um período mais curto de monitoramento após a cirurgia e uma alta mais rápida ao paciente.[20] O flumazenil tem sido utilizado com sucesso na reversão do coma induzido por benzodiazepínicos, mas não se sabe se deve ser administrado rotineiramente em pacientes comatosos quando a causa do coma é desconhecida. O uso rotineiro de flumazenil não é recomendado em casos de superdosagem por misturas de fármacos, obstrução das vias aéreas ou distúrbios convulsivos. O flumazenil pode aumentar o risco de arritmias cardíacas e convulsões em pacientes que tenham sido submetidos a uma dosagem excessiva de antidepressivos tricíclicos.[22] Houve também a ocorrência de arritmias ventriculares por flumazenil em pacientes com superdosagem de hidrato de cloral.[55]

O flumazenil administrado por via intravenosa pode geralmente reverter a sedação induzida por benzodiazepínicos em 1 a 2 minutos. A reversão da sedação por benzodiazepínico pelo flumazenil pode durar várias horas. Em um estudo no qual os pacientes foram sedados com midazolam antes de avulsão dentária, o flumazenil melhorou significativamente a avaliação do paciente com relação ao estado de alerta se comparado com os controles placebo (Fig. 13-7), apenas para os primeiros 30 minutos.[8] A duração da ação do flumazenil (meia-vida de eliminação de 45 a 75 minutos) provavelmente será menor do que a de um agonista benzodiazepínico. Outros estudos também observaram que a duração da ação de flumazenil é mais curta do que a do midazolam e que pode haver recorrência da sedação e da depressão respiratória.[20] O flumazenil não substitui um atento acompanhamento pós-operatório.

Outra advertência é a possibilidade de o flumazenil precipitar abstinência em pacientes dependentes de benzodiazepínicos. Os sinais de abstinência de benzodiazepínicos incluem rubores, agitação, tremores e convulsões. Nessas circunstâncias, pode ser necessária uma nova sedação com um benzodiazepínico ou um barbitúrico. Embora alguns estudos sugiram que a amnésia de benzodiazepínicos é revertida pelo flumazenil, isso não é observado de maneira consistente.[9]

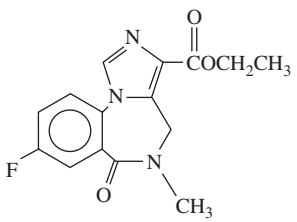


FIGURA **13-6** Fórmula estrutural do flumazenil.

Usos Terapêuticos Gerais

Nem todos requerem farmacoterapia para ansiedade, medo e apreensão; estados ansiosos são frequentemente provocados por uma série de eventos que subsequentemente passam, permitindo que a ansiedade diminua. A farmacoterapia é indicada somente quando a ansiedade torna-se crônica, ou quando interfere no desempenho pessoal. Os benzodiazepínicos e outros agentes ansiolíticos não são curativos; apenas tratam os sintomas da ansiedade. O paciente medicado pode, então, lidar de maneira mais eficaz com a situação ou responde de maneira mais favorável a psicoterapia ou outro tipo de farmacoterapia.

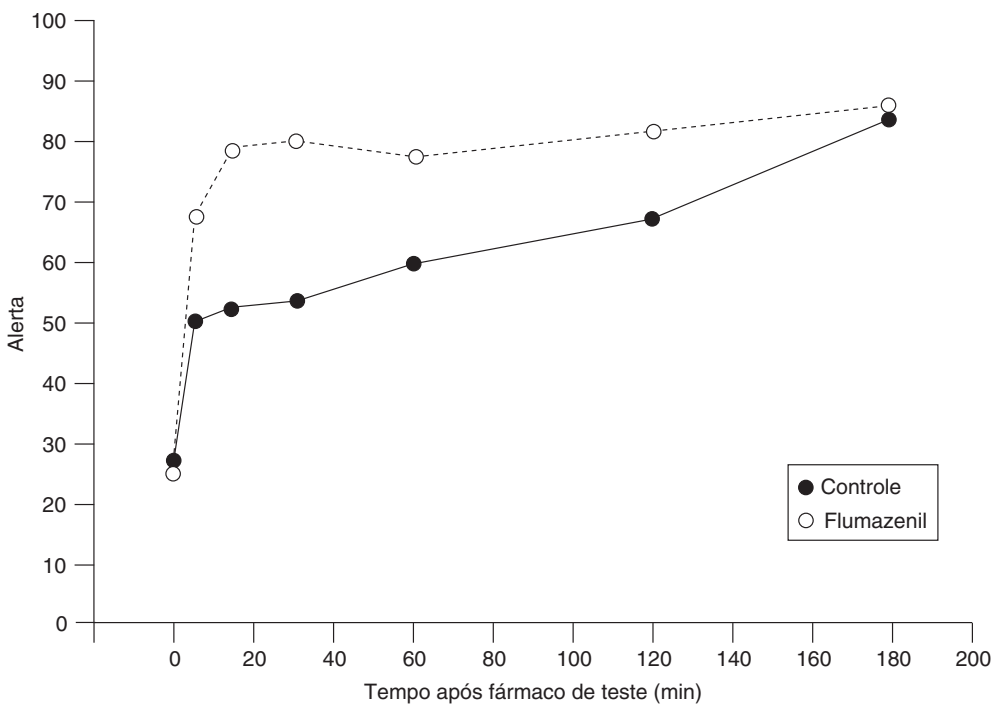


FIGURA **13-7** Reversão da sedação do midazolam pelo flumazenil em pacientes submetidos a cirurgia de avulsão dentária. O flumazenil ou placebo foi administrado após midazolam intravenoso e a avulsão dentária. As diferenças entre os grupos de flumazenil e controle foram significativas em nível de $P < 0,05$ para os tempos de 5, 15 e 30 minutos. A *linha tracejada* representa o grupo flumazenil; a *linha contínua* representa o midazolam isoladamente. (Adaptado de Clark MS, LE Lindenmuth, BW, *et al*: Reversal of central benzodiazepine effects by intravenous flumazenil, *Anesth Prog* 38:12-16, 1991.)

Aproximadamente 35% dos pacientes com transtorno de ansiedade generalizada apresentam acentuada melhora com benzodiazepínicos, 40% são moderadamente melhorados e 25% permanecem refratários.[15] Esses agentes ansiolíticos são úteis no tratamento de ansiedade aguda decorrente de estresse transitório de origem ambiental, física ou psicológica. Para o tratamento da ansiedade de longo prazo, os benzodiazepínicos deveriam ser idealmente utilizados somente em associação a psicoterapia adequada. Por vezes os benzodiazepínicos são prescritos de maneira inadequada e com muito pouca supervisão. Apesar das preocupações com relação ao potencial uso abusivo de benzodiazepínicos, os pacientes que não têm história prévia de uso abusivo de fármacos provavelmente não são suscetíveis a esse risco. A Tabela 13-4 mostra uma lista de benzodiazepínicos e outros fármacos usados para o tratamento de ansiedade aguda.

TABELA 13-4

Preparações para o Tratamento da Ansiedade

FÁRMACO[i]	DOSE USUAL* (mg)	VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Alprazolam	0,75-4,0 (adultos)	Oral
	0,5-0,75 (idosos)	Oral
Clorazepato	15-60 (adultos)	Oral
	7,5-15 (idosos)	Oral
Clordiazepóxido	15-100 (adultos)	Oral
	50-100 (adultos)	IM, IV
	10-20 (idosos)	Oral
Diazepam	4-40 (adultos)	Oral
	2-20 (adultos)	IM, IV
	2-5 (idosos)	Oral
	0,3-0,6 mg/kg (crianças)	Oral
Halazepam	60-160 (adultos)	Oral
	20-40 (idosos)	Oral
Lorazepam	1,5-10 (adultos)	Oral
	1-2 (idosos)	Oral
	2-4 (adultos)	IM, IV
Midazolam	2-10 (adultos)	IM, IV
	0,25-1 mg/kg até 20 mg (crianças)	Oral
Oxazepam	30-120 (adultos)	Oral
	30-60 (idosos)	Oral
Prazepam	20-60 (adultos)	Oral
	10-15 (idosos)	Oral
Triazolam	0,25-0,5 (adultos)	Oral
	0,125 (idosos)	Oral
Hidroxizina	200-600 (adultos)	Oral
(cloridrato)[ii]	25-100 (adultos)	IM
	0,5-0,7 mg/kg (crianças)	Oral
	12,5-50 (crianças > 6 anos)	Oral
	0,6-1,1 mg/kg (crianças)	IM
Meprobamato	1.200-2.400 (adultos)	Oral
	100-200 (crianças 6-12 anos)	Oral

*As doses orais para adultos e idosos representam quantidades diárias administradas em doses divididas (exceto triazolam). As doses parenterais, para crianças e de triazolam, são para uma administração.

Notas da Revisão Científica:

[i]Os fármacos atualmente disponíveis para uso clínico no Brasil estão destacados **em negrito**.

[ii]Relata-se que o sal pamoato da hidroxizina (não disponível no Brasil) é convertido em sal cloridrato no estômago, com efeito resultante prolongado, mas não há evidências experimentais para sustentar esta afirmação.

IM, intramuscular; *IV*, intravenosa.

Embora sejam capazes de aliviar seletivamente a ansiedade, os benzodiazepínicos são também depressores do SNC capazes de produzir sedação e hipnose. Alguns benzodiazepínicos – flurazepam, temazepam, triazolam, estazolam e quazepam – são divulgados especificamente como hipnóticos, e não como agentes ansiolíticos. A questão sobre se um benzodiazepínico é usado principalmente como agente ansiolítico ou como hipnótico depende de uma interação sutil das propriedades farmacodinâmicas do fármaco, suas características farmacocinéticas e sua formulação.

Durante o sono natural na espécie humana, há um ciclo que percorre vários estágios, desde o mais profundo, classificado como estágio IV, até a forma mais ativa, conhecida como sono de movimentos rápidos dos olhos (*rapid eye movement*, REM). Os benzodiazepínicos usados como hipnóticos aumentam o sono de estágio II às expensas dos estágios I, III e IV e do sono REM. O significado dessas alterações é desconhecido, mas um objetivo da farmacoterapia da insônia é propiciar um padrão de sono normal. Os benzodiazepínicos sedativos hipnóticos podem ser vantajosos sobre os barbitúricos no que diz respeito ao sono REM. Doses baixas de temazepam e flurazepam podem não afetar o sono REM e o triazolam tem uma duração de efeito tão curta que uma perda inicial dos ciclos REM pode ser compensada mais tarde no mesmo período do sono. O sono de ondas lentas (como no estágio IV) é hoje reconhecido como a fase de sono reparador mais importante, e a supressão desse ciclo pelos benzodiazepínicos pode ser tão problemática com a administração a longo prazo quanto os efeitos de barbitúricos sobre o sono REM.

Pelo fato de os hipnóticos serem mais utilizados para o tratamento de pacientes que têm dificuldade para adormecer, a absorção rápida é essencial. A maioria dos benzodiazepínicos hipnóticos é rapidamente absorvida após administração oral e diferentes formas de dosagem foram formuladas para acelerar a absorção.

A interrupção do uso de um benzodiazepínico após administração a longo prazo pode levar a um fenômeno de abstinência acentuado e insônia de rebote na qual a duração do sono é reduzida e sua qualidade é afetada.[54] Pelo fato de esse efeito temporário poder fazer com que os pacientes suponham que o fármaco ainda é necessário para o sono satisfatório, eles devem ser alertados para a possibilidade de insônia de rebote caso o tratamento seja encerrado abruptamente. A insônia de rebote não precisa ser uma consequência da abstinência de fármacos. Os sintomas de abstinência e a insônia de rebote podem ser minimizados com benzodiazepínicos de ação mais prolongada por causa do declínio gradual de seus metabólitos ativos no decorrer do tempo.[31]

Além do alívio da ansiedade e da insônia, os benzodiazepínicos são úteis para muitas outras condições. Geralmente são aceitos como os fármacos principais para o tratamento da abstinência alcoólica. O clonazepam foi aprovado como um anticonvulsivante para vários tipos de epilepsia e o diazepam, midazolam e lorazepam são os fármacos principais para o controle do estado de mal epiléptico (Cap. 14). O diazepam e midazolam intravenosos também são usados para controlar as crises convulsivas provocadas por anestésicos locais. As propriedades relaxantes da musculatura esquelética do diazepam justificam sua utilização bem sucedida no tratamento do tétano e para o alívio da espasticidade associada à paralisia cerebral. O diazepam tem sido utilizado como coadjuvante na anestesia geral, mas atualmente o midazolam é mais popular (Cap. 18). Os benzodiazepínicos (especialmente o alprazolam) são úteis no tratamento da depressão por causa de seu rápido início de ação, suas propriedades ansiolíticas (que frequentemente são desejáveis na depressão) e seu baixo potencial de superdosagem fatal. Os benzodiazepínicos costumam ser mais úteis para a depressão reativa ou neurótica, em que a ansiedade e a insônia são os principais componentes, do que para a depressão grave.

SEDATIVOS HIPNÓTICOS SEMELHANTES AOS BENZODIAZEPÍNICOS

Os fármacos pertencentes à classificação dos sedativos hipnóticos similares aos benzodiazepínicos – zolpidem, zaleplona, zopiclona e eszopiclona – não são quimicamente correlatos dos benzodiazepínicos, mas compartilham uma farmacologia semelhante. Esses

fármacos são agonistas seletivos para receptores GABA na subunidade α_1 do canal de Cl^- (receptor BZ_1). Essa seletividade pode determinar porque eles produzem sedação, mas menos prejuízos cognitivos e para a memória do que os benzodiazepínicos e exercem pouco relaxamento da musculatura esquelética ou pequena atividade anticonvulsivante.[71] A biotransformação é realizada por meio de várias enzimas CYP, além de CYP3A4. Os inibidores e indutores de CYP3A4 têm menos impacto sobre a eficácia clínica dessa classe de substâncias. Os fármacos são particularmente interessantes, porque deixam claro que a estrutura benzodiazepina não é um requisito absoluto para um composto agir como agonista do receptor benzodiazepínico.

A zopiclona e a eszopiclona, comercializados na Europa e nos Estados Unidos, são os mais recentes lançamentos no mercado em rápida expansão dos sedativos. A eszopiclona, a conformação S da zopiclona, é farmacologicamente semelhante a esta última; ambas são rapidamente absorvidas após administração oral. Suas meias-vidas de quase seis horas provavelmente são responsáveis por sua capacidade de melhorar a latência e a manutenção do sono. A eszopiclona foi aprovada nos Estados Unidos para administração durante seis meses para o tratamento da insônia. Os fármacos passam por metabolismo extenso no fígado. Seus efeitos adversos incluem alterações no paladar e boca seca.

O zolpidem é um hipnótico novo de curta ação com uma estrutura imidazopiridina (Fig. 13-8). A zaleplona é um composto farmacologicamente semelhante, que pertence à classe de compostos pirazolopiridínicos. Tem pouco efeito sobre o sono REM e parece induzir um padrão fisiológico de sono de ondas lentas. Com as doses recomendadas a insônia de rebote, se ocorrer, é branda.

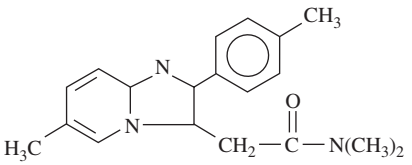
O zolpidem e a zaleplona têm a vantagem de serem muito rapidamente absorvidos após administração oral, com efeitos clinicamente comprováveis dentro de 15 a 20 minutos. O zolpidem tem meia-vida de aproximadamente 2,5 horas e é metabolizado no fígado em metabólitos inativos. A zaleplona é semelhante, mas sua meia-vida é de cerca de 1 hora; a zopiclona e a eszopiclona têm meias-vidas de 3,5 a 6,5 horas. Os efeitos adversos incluem tonturas, sonolência e sintomas gastrintestinais.

Os aumentos das enzimas hepáticas no plasma sugerem que esses fármacos podem ser inadequados para pacientes com doença hepática. O zolpidem é um sedativo hipnótico de escolha para mulheres grávidas (categoria B de gravidez da FDA), enquanto a zaleplona, a zopiclona e a eszopiclona são categoria C. Também diferentemente dos benzodiazepínicos, o zolpidem, a zaleplona e a eszopiclona não estão contraindicados em pacientes com história de glaucoma de ângulo estreito. Em virtude de suas semelhanças com os benzodiazepínicos, o zolpidem e a zaleplona apresentam utilidade como agentes de sedação por via enteral para odontologia. A zaleplona foi favoravelmente comparada com o triazolam como sedativo durante cirurgia oral.[21] O flumazenil reverte eficazmente a depressão do SNC produzida por agonistas seletivos do receptor BZ_1. Coletivamente, essas propriedades explicam por que esses dois fármacos são atualmente os sedativos hipnóticos mais prescritos nos Estados Unidos.

AGONISTAS DO RECEPTOR DE MELATONINA

A melatonina é secretada naturalmente durante a noite pela glândula pineal de acordo com o ciclo claro/escuro, e desempenha um papel importante na manutenção dos ritmos circadianos e na regulação do ciclo sono-vigília. A ativação dos receptores de melatonina MT_1 e MT_2 promove o sono, regula a reprodução e a imunorresponsividade, e inibe o envelhecimento e o crescimento de neoplasias. A agomelatina e a ramelteona são agonistas de receptores de melatonina com promessa clínica. A ramelteona é o primeiro agonista de receptor de melatonina aprovado pela FDA para o tratamento da insônia. Não apresenta afinidade significativa pelo complexo do receptor de GABA, não induz amnésia anterógrada e seus efeitos não podem ser revertidos pelo flumazenil.

Os usos clínicos da ramelteona incluem o tratamento do *jet lag*, da insônia e de distúrbios do sono associados à depressão, redução do uso de hipnóticos pelos pacientes (ou seja, uso de longo prazo de benzodiazepínicos), tratamento do câncer e



Zolpidem

FIGURA **13-8** Fórmula estrutural do zolpidem.

sedação ou ansiólise pré-operatória. Quanto à sedação ou ansiólise pré-operatória, justifica-se uma avaliação comparativa mais detalhada da ramelteona com benzodiazepínicos em função de seu potencial como pré-tratamento ansiolítico antes da anestesia, ou como agente terapêutico sedativo único. A ramelteona é metabolizada por várias enzimas CYP e é suscetível a interações medicamentosas que envolvam inibição ou ativação dessas enzimas. Agentes inibidores, como a fluvoxamina, o fluconazol e o cetoconazol podem aumentar o risco de efeitos colaterais relacionados com a ramelteona. Por outro lado, a rifampicina pode diminuir a biodisponibilidade desse fármaco, levando a perda de eficácia.

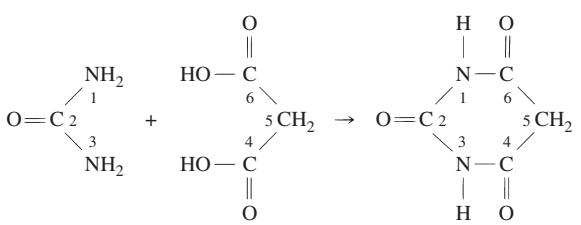
BARBITÚRICOS

Química e Relações Estrutura-Atividade

A estrutura química básica de todos os barbitúricos é a do ácido barbitúrico (Fig. 13-9). O ácido barbitúrico, formado pela condensação de ureia e ácido malônico, carece de atividade depressora sobre o SNC. Para obter barbitúricos que tenham tal atividade, os dois hidrogênios em C_5 devem ser substituídos por grupamentos orgânicos. Dependendo dos substituintes, três tipos de barbitúricos são formados (Tabela 13-5). No primeiro grupo, as substituições são realizadas apenas em C_5, produzindo uma grande variedade de fármacos. A adição de um grupo fenila em C_5 resulta em um fármaco com atividade antiepiléptica. Se a cadeia lateral em C_5 atinge oito átomos de carbono, o fármaco torna-se mais tóxico e assume propriedades convulsivantes. Quando os grupos alquila são substituídos em N_3 formam-se os N-alquil-barbitúricos. Os únicos N-alquil-barbitúricos utilizados clinicamente são os derivados N-metil (mefobarbital e meto-hexital).

Uma terceira classe de barbitúricos é formada quando o oxigênio em C_2 do núcleo barbitúrico é substituído por um átomo de enxofre. Tecnicamente, os fármacos substituídos com enxofre não são verdadeiros barbitúricos porque, por definição, os barbitúricos necessitam de oxigênio em C_2. Os barbitúricos substituídos com enxofre são comumente denominados tiobarbitúricos, enquanto os barbitúricos verdadeiros são ocasionalmente chamados de oxibarbitúricos. Exemplos de tiobarbitúricos são o tiopental e o tiamilal.

As propriedades clínicas dos barbitúricos variam consideravelmente, dependendo do coeficiente de partição óleo/água. À medida que a lipossolubilidade do barbitúrico aumenta, a atividade hipnótica aumenta, o tempo de latência diminui e a duração da ação diminui. Com sua enorme lipossolubilidade, o tiopental e o

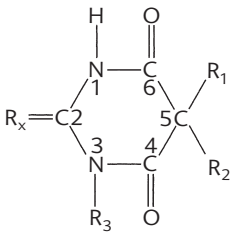


Ureia **Ácido malônico** **Ácido barbitúrico**

FIGURA **13-9** Formação do ácido barbitúrico.

TABELA **13-5**

Estrutura Cíclica Geral dos Barbitúricos com Exemplos de Fórmulas Químicas dos Três Tipos de Barbitúricos



NOME GENÉRICO	TIPO	R_1	R_2	R_3	R_X
Pentobarbital	Oxibarbitúricos	Etil	1-Metilbutil	H	O
Mefobarbital	N-alquilbarbitúricos	Etil	Fenil	CH_3	O
Tiopental	Tiobarbitúricos	Etil	1-Metilbutil	H	S

tiamilal têm duração de ação extremamente curta e são, por vezes, utilizados como anestésicos intravenosos (Caps. 18 e 48).

Mecanismo de Ação

O mecanismo pelo qual os barbitúricos exercem seus efeitos depressores sobre o SNC não está completamente estabelecido, mas muitos efeitos farmacológicos apresentam semelhanças notáveis com os dos benzodiazepínicos. Os barbitúricos aumentam a ligação do GABA e aumentam a duração da abertura do canal de Cl^- ativada pelo GABA. Essa ação ocorre em sítios específicos de ligação para barbitúricos no complexo do receptor $GABA_A$ (Fig. 13-3), acarretando hiperpolarização e redução do disparo neuronal.[37,54] Os barbitúricos modulam a função dos receptores GABA prolongando a inibição pré- e pós-sináptica. Embora os benzodiazepínicos aumentem a frequência (em oposição ao aumento da duração) da abertura do canal de Cl^-, o resultado final (aumento da inibição do canal) é semelhante para os dois grupos de compostos. Suas propriedades terapêuticas e farmacológicas semelhantes não são surpreendentes. Em altas concentrações, os barbitúricos também agem diretamente no canal de Cl^-, não exigindo a presença de GABA. Uma terceira ação dos barbitúricos é a inibição de um subgrupo específico de receptores de glutamato. Essas duas últimas ações não são compartilhadas pelos benzodiazepínicos e podem explicar em parte a menor margem de segurança e a relação dose-resposta mais abrupta para barbitúricos em comparação com os benzodiazepínicos.

Efeitos Farmacológicos

Os efeitos farmacológicos primários dos barbitúricos envolvem o cérebro e a medula espinal, o sistema cardiovascular e o sistema respiratório.

Sistema nervoso central

Assim como todos os sedativos-hipnóticos, os barbitúricos deprimem o sistema nervoso central em diferentes graus, variando desde sedação leve até parada respiratória e morte. Muitos fatores contribuem para o nível de depressão atingido, incluindo o fármaco específico, a dose e a via de administração; o estado comportamental inicial do paciente e o ambiente nas imediações no momento da administração. Há muito se sabe que o ambiente físico e o estado psicológico do paciente influem na eficácia de sedativos e hipnóticos. Um barbitúrico tomado em casa antes de recolher-se apresenta maior probabilidade de produzir o efeito sedativo ou hipnótico desejado que o mesmo medicamento tomado em um concerto de *rock*.

Os efeitos comportamentais dos barbitúricos indicativos de depressão geral do SNC incluem diminuição do desempenho psicológico e menor responsividade a estímulos externos. Subjetivamente, o paciente experimenta relaxamento, sensação de bem-estar e sonolência. Coincidente com essas sensações subjetivas, o eletroencefalograma mostra um aumento na atividade rápida (25 a 35 Hz) conhecido como *ativação barbitúrica*. Conforme aumenta a dose e o paciente entra em sono, ocorre aumento nas ondas lentas de alta amplitude (2 a 8 Hz) semelhantes às observadas durante o sono natural. Essas ondas lentas de alta amplitude frequentemente ocorrem em surtos denominados *fusos*. À medida que se aproximam de doses tóxicas, surgem ocasionalmente períodos de silêncio elétrico.

Os padrões de eletroencefalograma registrados após administração de barbitúricos são próximos aos padrões observados durante o sono natural, mas há diferenças importantes. Os barbitúricos diminuem o tempo gasto em sono REM, que é o período em que ocorrem sonhos vívidos; acredita-se também que o sono REM esteja envolvido na consolidação da aprendizagem. Uma pessoa privada desse sono "maquia" a perda aumentando o tempo gasto no sono REM em um momento posterior. Um padrão típico seria um aumento na frequência e duração do sono REM após a cessação do tratamento com barbitúricos, levando a um "sono agitado". O indivíduo pode encontrar dificuldades em ter uma boa noite de sono durante várias noites caso um sedativo-hipnótico não seja readministrado, podendo, assim, iniciar-se um ciclo vicioso. Com exceção de doses moderadas de determinados agonistas do receptor benzodiazepínico, todos os sedativos hipnóticos reduzem significativamente o sono REM.

Embora os barbitúricos aparentemente deprimam o SNC em todos os níveis, a formação reticular – uma rede complexa de neurônios, núcleos e vias neurais que se estende por todo o tronco cerebral – é particularmente sensível à ação depressora de alguns barbitúricos. A formação reticular e suas projeções talamocorticais rostrais são coletivamente denominadas sistema reticular ativador ascendente. A importância desse sistema na modulação do sono e da vigília é conhecida há muito tempo. A estimulação de áreas apropriadas da formação reticular em um animal dormindo causa despertar comportamental e muda o eletroencefalograma de um padrão característico de sono para o de um animal acordado. Se, pelo contrário, for destruída experimentalmente certa área, o padrão eletroencefalográfico passa a ser o de um animal sonolento ou dormindo.

Sistema cardiovascular

Em doses sedativas os barbitúricos não afetam o sistema cardiovascular. Em doses hipnóticas, produzem hipotensão branda e diminuição da frequência cardíaca. A depressão progressiva do sistema cardiovascular desenvolve-se à medida que a dose de barbitúricos é aumentada além da faixa hipnótica.

Sistema respiratório

As doses sedativas de barbitúricos têm pouco efeito sobre a respiração, mas à medida que as doses são aumentadas os barbitúricos tornam-se depressores respiratórios progressivos. Os centros res-

piratórios bulbares são deprimidos por concentrações tóxicas de barbitúricos, e, por fim, até mesmo os receptores do carotídeo e do organismo aórtico são deprimidos. Esses efeitos depressores são mais evidentes com protocolos de múltiplos fármacos utilizados para sedação intravenosa e anestesia.[12,42] Os barbitúricos aumentam a atividade respiratória reflexa, como tosse, soluço, espirros e laringospasmo, o que complica seu emprego em anestesia.

Absorção, Destino e Eliminação

Os barbitúricos geralmente estão disponíveis na forma de sais sódicos, que são completamente absorvidos no trato gastrintestinal e distribuídos para praticamente todos os tecidos do organismo. Um dos fatores mais importantes que determinam a distribuição de barbitúricos para o cérebro é sua lipossolubilidade. O tiopental, que é altamente lipossolúvel, atravessa facilmente a barreira hematoencefálica e, quando administrado por via intravenosa, atinge altas concentrações no SNC em questão de segundos. O alto fluxo sanguíneo cerebral também contribui de maneira significativa para a entrada do tiopental. A barreira placentária é igualmente permeável aos barbitúricos e, caso um barbitúrico seja usado durante o parto, pode ocorrer depressão respiratória grave no feto.

Barbitúricos como o fenobarbital, que são relativamente insolúveis em lipídeos, atravessam a barreira hematencefálica lentamente. Mesmo administrado por via intravenosa, o fenobarbital pode consumir 15 minutos para produzir depressão máxima do SNC; por administração oral, seus efeitos sedativos começam depois de aproximadamente uma hora.

O fenobarbital é metabolizado pelo fígado, mas 25% a 50% são eliminados na urina em forma inalterada. A maioria dos outros barbitúricos é completamente transformada pelo fígado em metabólitos inativos, que são eliminados pelo rim. O mecanismo primário pelo qual os efeitos centrais dos barbitúricos terminam após uma única administração é a redistribuição do cérebro para os músculos e outros tecidos do organismo. O armazenamento subsequente de barbitúricos ocorre principalmente na gordura corporal. A partir desse depósito, os fármacos são lentamente liberados, metabolizados e eliminados; essa lenta renovação (*turnover*) do fármaco é a responsável pelo efeito depressor prolongado, ou ressaca, após a anestesia geral com tiopental e após a sedação com pentobarbital ou fenobarbital. Com a administração repetida, a redistribuição se torna cada vez menos importante e, finalmente, a duração do efeito é determinada pela meia-vida de eliminação.

O uso de barbitúricos a longo prazo provoca aumento na atividade da atividade enzimática microssômica hepática, fato que causa aumento da síntese de enzimas. O aumento da atividade enzimática aumenta a taxa metabólica de muitos fármacos, como a dos próprios barbitúricos, e dá origem a numerosas interações medicamentosas (Tabela 13-3).

A duração da ação dos barbitúricos serve como um bom critério de classificação, conforme ilustrado na Tabela 13-6. Como mencionado anteriormente, o início e a duração da ação dos barbitúricos são inversamente relacionados com as respectivas lipossolubilidades dos agentes.

TABELA **13-6**

Classificação de Barbitúricos de Acordo com a Duração de Ação

	INÍCIO DO EFEITO	DURAÇÃO DO EFEITO
De ação prolongada: fenobarbital	1-3 h*	10 h
De ação curta a intermediária: pentobarbital, secobarbital	30-60 min*	3-8 h
De ação ultracurta: tiopental	Imediata†	15-30 min‡

*Administração oral.
†Administração intravenosa.
‡Após dose única intravenosa.

Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas

As principais reações tóxicas associadas ao uso de barbitúricos decorrem de seus efeitos sobre o SNC (principalmente quando combinado com outros depressores centrais), seu potencial de uso abusivo (Cap. 51) e sua capacidade de induzir enzimas microssômicas hepáticas. Pelo fato de os barbitúricos serem depressores do SNC, podem deprimir a respiração em doses elevadas e não devem ser administrados em pacientes cuja respiração já esteja comprometida. Além disso, os barbitúricos anestésicos administrados por via intravenosa aumentam a incidência de complicações respiratórias como laringospasmo, tosse, espirros e soluço. Outras possíveis consequências indesejáveis de depressão do SNC são confusão, sonolência e desempenho psicomotor prejudicado. Assim como para os benzodiazepínicos, muitas reações comportamentais incomuns têm sido atribuídas aos barbitúricos. Essas reações incluem depressão submissa, psicose tóxica agitada, comportamento maníaco, aumento da ansiedade, hostilidade e fúria. A avaliação cuidadosa revela que a incidência dessas respostas paradoxais é muito pequena. Em muitos casos, a resposta pode ser previsível caso o paciente tenha uma história de controle precário de sua impulsividade ou um comportamento agressivo e destrutivo.

Sabe-se que a combinação de dois ou mais fármacos depressores centrais produz aumento dos níveis de depressão do SNC. Essa reação somatória é a base para algumas combinações de fármacos na terapêutica odontológica, como sedação intravenosa com múltiplos fármacos e sedação oral em crianças.[12,45,46,59] Não obstante, o risco de efeitos adversos aumenta à medida que mais depressores do SNC são utilizados em conjunto. A popularidade da "anestesia balanceada" utilizada para a anestesia geral baseia-se no conhecimento de que os depressores do SNC têm efeitos aditivos, sendo que a pré-medicação com um opioide como a morfina e o uso conjunto de óxido nitroso possibilitam uma redução significativa da concentração do gás anestésico primário necessário para procedimentos cirúrgicos. O uso de combinações de fármacos que atuam no SNC também aumenta o risco de excesso inesperado de sedação e depressão respiratória, particularmente se forem incluídos opioides no esquema.[12,45]

Em função das possíveis consequências graves que podem ocorrer com a combinação de depressores do SNC, os dentistas rotineiramente informam os pacientes para que restrinjam o consumo de álcool após a anestesia geral ou sedação. Essa interação medicamentosa tem sido demonstrada em adultos jovens e saudáveis após anestesia geral com tiopental.[34] Administrando-se 0,7 g/kg de álcool a indivíduos quatro horas após a administração de tiopental, o desempenho em testes psicomotores é prejudicado mais do que se o álcool for utilizado isoladamente. A mesma reação aditiva também foi demonstrada para o diazepam[35] oral e anti-histamínicos sedativos como a difenidramina e a prometazina. O consumo de álcool após sedação terapêutica pode causar sonolência grave e prejudicar significativamente o desempenho psicomotor, incluindo a habilidade de conduzir veículos, devendo, portanto, ser restrita.

Alguns pacientes com problemas médicos podem apresentar atividades reduzidas das enzimas metabolizadoras de fármacos em função de doença hepática, idade (muito jovens e muito idosos), ou fatores genéticos, podendo prever-se uma resposta depressora exagerada para um determinado esquema de sedativos hipnóticos. Alguns fármacos, como o ácido valproico, reduzem a depuração hepática dos barbitúricos, produzindo uma resposta maior (Tabela 13-3). Muitas interações medicamentosas com os barbitúricos surgem da capacidade desses agentes em induzirem a atividade de enzimas microssômicas hepáticas. Pelo fato de o dentista administrar sedativos hipnóticos a pacientes em doses únicas ou em esquemas curtos, essa reação não deve constituir problema, a menos que o paciente esteja tomando os medicamentos por longo prazo. Se a atividade das enzimas microssômicas hepáticas tiver sido elevada, a eficácia da varfarina e de outros fármacos metabolizados por esse sistema enzimático torna-se reduzida. Muitas interações medicamentosas potencialmente perigosas podem ser evitadas simplesmente fazendo o levantamento preciso da histórica clínica, mantendo um registro contínuo dos fármacos usados pelo paciente (prescritos e autoadministrados) e entendendo-se

com o médico do paciente quando o estado clínico ou a história medicamentosa do paciente é incerta.[42]

Os barbitúricos aumentam a síntese de porfirinas e estão estritamente contraindicados em pacientes com porfiria aguda intermitente, coproporfiria hereditária ou porfiria variegata. Os barbitúricos aumentam a concentração da ácido δ-aminolevulínico sintase, a enzima inicial na síntese dos anéis de porfirina encontrados na hemoglobina e outras proteínas. Pelo fato de essas formas de porfiria serem causadas por deficiências das enzimas envolvidas na síntese do heme, o bloqueio da via sintética abaixo do ácido δ-aminolevulínico provoca acúmulo de precursores da porfirina, acarretando exacerbação aguda da doença.

Usos Terapêuticos Gerais

As indicações para os barbitúricos são reflexo de suas durações de ação e dos efeitos seletivos de alguns fármacos. O agente de longa ação fenobarbital é usado para o controle de convulsões tônico-clônicas e outros tipos de distúrbios convulsivos. Os fármacos de duração curta ou intermediária podem ser prescritos para efeitos sedativo-hipnóticos, embora seu uso atual seja muito menos comum, desde o advento dos benzodiazepínicos. Os barbitúricos de ação curta e ultracurta são administrados como sedativos e anestésicos intravenosos, embora seu uso tenha diminuído principalmente em função do aumento da utilização de propofol (Cap. 18).

HIDRATO DE CLORAL E OUTROS SEDATIVOS HIPNÓTICOS

Vários fármacos de estruturas químicas diversas, como hidrato de cloral, paraldeído, etclorvinol, glutetimida e metiprilona, apresentam propriedades sedativo-hipnóticas. Com exceção do hidrato de cloral, esses agentes têm poucas indicações clínicas em Odontologia.

Efeitos Farmacológicos

O hidrato de cloral, um dos mais antigos sedativos hipnóticos não barbitúricos, continua tendo aplicações odontológicas. Ele está disponível em uma preparação líquida que é conveniente para a sedação de crianças que não cooperam. Trata-se de um sedativo muito utilizado em crianças para procedimentos técnicos indolores, como exames diagnósticos por imagem. Em odontopediatria o hidrato de cloral é também um sedativo hipnótico popular. Apesar de seu registro geral de segurança ser considerado aceitável, o índice terapêutico desse fármaco é, na realidade, muito pequeno. Além disso, há relato de laringospasmo grave com parada cardiorrespiratória após a aspiração de hidrato de cloral administrado por via oral em forma líquida.[24]

O hidrato de cloral é muito usado em combinação com outros fármacos, como óxido nitroso, hidroxizina e prometazina. Esses agentes são úteis para aumentar o efeito sedativo do hidrato de cloral e, no caso da prometazina, para aliviar as náuseas e os vômitos produzidos pelo hidrato de cloral.[28] Em função do baixo índice terapêutico do fármaco é imperativo que, quando usado em sedação pediátrica, os cálculos de dose baseiem-se no peso corporal.[44] O hidrato de cloral tem efeitos mínimos sobre o sono REM, embora possa ocorrer depressão com doses mais elevadas. O fármaco tem sido usado com sucesso para o tratamento da abstinência de álcool, mas atualmente os benzodiazepínicos são preferidos.

Absorção, Destino e Eliminação

O hidrato de cloral é bem absorvido após administração oral ou retal e é rapidamente convertido pelo fígado em tricloroetanol, responsável pelas propriedades depressoras centrais do composto original (Fig. 13-10). As concentrações plasmáticas de hidrato de cloral são praticamente indetectáveis após a administração. O tricloroetanol é conjugado com ácido glicurônico e eliminado na urina. O tricloroetanol tem meia-vida de 4 a 12 horas. Uma fração de hidrato de cloral e tricloroetanol é metabolizada em ácidos dicloroacético e tricloroacético. Com a administração a longo prazo, o hidrato de cloral pode induzir a atividade de enzimas

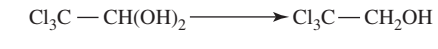


FIGURA **13-10** Fórmulas estruturais do hidrato de cloral e seu metabólito ativo tricloroetanol.

hepáticas e competir por sítios de ligação em proteínas plasmáticas, dando origem a várias interações medicamentosas (ver adiante).[42]

Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas

Em doses convencionais o hidrato de cloral tem efeitos cardiovasculares apenas discretos. No entanto, à medida que a dose é aumentada além da faixa terapêutica pode ocorrer depressão cardiovascular. O hidrato de cloral pode precipitar arritmias cardíacas tanto no coração sensibilizado como no coração aparentemente sadio, e pode ter sido o responsável pela morte relatada de um paciente submetido a avulsão de terceiros molares.[30] As estruturas químicas do hidrato de cloral e do tricloroetanol (Fig. 13-10) assemelham-se à do halotano, um anestésico conhecido por sensibilizar o miocárdio a aminas adrenérgicas. O ácido tricloroacético pode também ser cardiotóxico. Os efeitos respiratórios de doses sedativas de hidrato de cloral e dos demais não barbitúricos são mínimos, mas se tornam mais graves à medida que a dose é aumentada.

O hidrato de cloral tem sido implicado em várias interações medicamentosas (Tabela 13-3). Como se poderia esperar, o hidrato de cloral produz maior depressão do SNC quando administrado com outros sedativos. A vantagem terapêutica dessa interação medicamentosa é que ela possibilita reduzir a dose de ambos os depressores do SNC e limitar os efeitos colaterais dos medicamentos isoladamente. Demonstrou-se que a recomendada redução das doses de hidrato de cloral quando combinado com o antiemético sedativo prometazina reduz sensivelmente a incidência de náuseas e vômitos.[28] Da mesma maneira, o uso do óxido nitroso em combinação com hidrato de cloral aprofunda o nível de sedação. Essa vantagem terapêutica pode ser perdida quando o óxido nitroso é usado em combinação com doses mais elevadas de hidrato de cloral, porque a depressão do SNC pode ser aumentada em tal grau que os reflexos de proteção da criança tornam-se comprometidos.[46]

Além da esperada somação de efeitos depressores centrais, acredita-se que a associação de hidrato de cloral com álcool produz uma potencialização da interação medicamentosa por meio de uma alteração do metabolismo do álcool. O hidrato de cloral e seu metabólito primário, o tricloroetanol, inibem competitivamente as álcool-desidrogenases metabolizadoras, elevando as concentrações de álcool no sangue (Tabela 13-3). Essa combinação, conhecida como "Mickey Finn"[ii] ou "gotas nocauteadoras", pode induzir intoxicação alcoólica grave, com inconsciência, coma ou morte. A interação é significativa porque induz mais do que efeitos aditivos, e pode culminar em uma depressão do SNC potencialmente fatal. As indicações odontológicas para o hidrato de cloral são quase exclusivamente para sedação pediátrica e, neste caso, o álcool não costuma ser uma droga consumida concomitantemente.

O hidrato de cloral tem sido implicado na modificação de respostas aos anticoagulantes orais dicumarol e varfarina. Outro metabólito do hidrato de cloral, o ácido tricloroacético, pode aumentar as concentrações plasmáticas de varfarina livre por interferência com sua ligação a proteínas (normalmente 98% a 99%). O resultado possível é uma hipoprotrombinemia transitória e, em geral, discreta. Embora se recomende cautela, essas interações podem ser clinicamente insignificantes, especialmente com a terapia de dose única com hidrato de cloral.[42,66] A sedação empregando benzodiazepínicos é uma alternativa recomendada.

Há relatos sobre uma interação incomum envolvendo hidrato de cloral e o diurético furosemida, caracterizada por diaforese transitória, ondas de calor, pressão arterial variável e taquicardia (Tabela 13-3).[48] Não se conhece o mecanismo exato, mas pode

[ii]Nota da Revisão Científica: Mickey Finn, dono de *pub* inglês que usava o hidrato de cloral em suas bebidas para roubar alguns clientes.

estar relacionado com aumento da sensibilidade a um metabólito de hidrato de cloral. Embora raramente relatada, esta é uma reação moderadamente grave que pode ocorrer quando a furosemida é administrada dentro de um dia da administração de hidrato de cloral.

O hidrato de cloral e o tricloroetanol podem ser detectados no leite materno em um período de 15 minutos e durante 24 horas após a administração. As concentrações máximas no leite materno são suficientes para sedar o lactente durante a amamentação. Uma potencial cautela com relação à utilização generalizada de hidrato de cloral em lactentes e crianças é que o hidrato de cloral, o tricloroetanol e o ácido tricloroacético são todos metabólitos do tricloroetileno,[57] um solvente industrial, contaminante ambiental e carcinogênico. O hidrato de cloral também é um mutagênico e pode causar lesões cromossômicas. Embora não tenha sido encontrada nenhuma indicação de toxicidade mutagênica ou carcinogênica em humanos com os usos terapêuticos do hidrato de cloral, essas preocupações diminuíram a popularidade do hidrato de cloral para uso em odontopediatria.

ANTI-HISTAMÍNICOS

Um efeito colateral comum dos anti-histamínicos H_1 de primeira geração é a sonolência e a sedação. Essa resposta é causada por efeito antagônico sobre os receptores do neurotransmissor histamina no sistema nervoso central. Anti-histamínicos como a hidroxizina (um derivado piperazínico) e a prometazina (um derivado fenotiazínico) provaram ser coadjuvantes úteis em esquemas de sedação (Cap. 48). Parte de sua popularidade está relacionada com sua capacidade de aumentar os efeitos sedativos de outros sedativos hipnóticos e reduzir a incidência de náuseas e vômitos. Da mesma maneira, o anti-histamínico difenidramina (derivado da etanolamina), embora utilizado principalmente para o tratamento de reações alérgicas, também é comercializado como medicamento de venda livre para tratamento de cinetose e insônia.

A estrutura química da hidroxizina, um anti-histamínico usado por seus efeitos sedativos, é mostrada na Figura 13-11. A depressão da atividade do SNC pela hidroxizina parece ser primariamente subcortical. Em nível clínico, demonstraram-se também propriedades broncodilatadoras, anti-histamínicas periféricas, antieméticas e analgésicas.

Efeitos Farmacológicos

Todos os anti-histamínicos H_1 de primeira geração produzem discreta depressão do SNC. Esses fármacos também apresentam propriedades anticolinérgicas, anti-histamínicas e antieméticas importantes, eventualmente benéficas. Os efeitos colaterais que podem ser motivo de preocupação com esses compostos em doses terapêuticas são principalmente sonolência e secura de boca. Há ocorrência de efeitos aditivos caso esses fármacos sejam usados em conjunto com outros depressores do SNC.

A hidroxizina tem um efeito depressor muito brando sobre os sistemas cardiovascular e respiratório. À semelhança de outros anti-histamínicos, a hidroxizina tem propriedades antiarrítmicas e pode causar broncodilatação. A hidroxizina parece ter um discreto efeito analgésico e, quando combinada com a morfina, produz analgesia maior do que a morfina isoladamente. A hidroxizina é útil para diminuir os efeitos eméticos dos opioides, porém a combinação hidroxizina-opioide produz sonolência significativa.

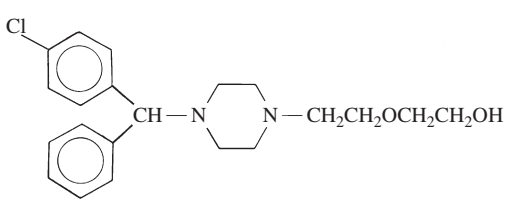


FIGURA **13-11** Fórmula estrutural da hidroxizina.

Quando utilizada como coadjuvante da anestesia, pode potencializar significativamente os efeitos dos barbitúricos e de opioides como a meperidina; recomenda-se que as doses totais desses fármacos depressores do SNC sejam reduzidas.

Absorção, Destino e Eliminação

A hidroxizina é rapidamente absorvida pelo trato gastrintestinal e os efeitos farmacológicos podem manifestar-se dentro de 15 a 30 minutos. As concentrações máximas são alcançadas em 1 a 3 horas. O destino metabólico da hidroxizina inclui conversão hepática ao derivado lipossolúvel norclorciclizina e ao N-óxido de hidroxizina, hidrossolúvel. Este último é eliminado rapidamente, enquanto a norclorciclizina é eliminada lentamente e tende a acumular-se no organismo. A cetirizina (um anti-histamínico de segunda geração) é um metabólito carboxilado ativo e contribui para o efeito clínico. A meia-vida de eliminação terminal para a hidroxizina é de aproximadamente 1 dia em adultos, mas é consideravelmente menor em crianças. Um xarope de hidroxizina tem uma meia-vida de cerca de 7 horas em crianças.

Efeitos Adversos e Interações Medicamentosas

A hidroxizina é considerada de baixa toxicidade. Seu efeito depressor central soma-se com o de outros depressores do SNC. Há indícios de que a norclorciclizina pode ser perigosa para o feto, mas esse efeito foi demonstrado experimentalmente apenas com doses 50 a 100 vezes superiores àquelas consideradas terapêuticas. A hidroxizina parenteral está disponível apenas para injeção intramuscular. A necrose de tecidos está associada a injeções subcutâneas ou intra-arteriais, e pode ocorrer hemólise após a administração intravenosa.

USOS TERAPÊUTICOS GERAIS DOS SEDATIVOS HIPNÓTICOS

O uso de barbitúricos sedativos hipnóticos para aliviar o medo e a ansiedade durante procedimentos odontológicos foi suplantado pelo uso de agonistas de receptores para benzodiazepínicos. Em odontopediatria ainda são utilizados hidrato de cloral e anti-histamínicos sedativos,[47] embora o hidrato de cloral represente mais risco. A Tabela 13-7 relaciona os agentes que são úteis como sedativos hipnóticos. Os barbitúricos, particularmente os agentes de ação ultracurta, são úteis em anestesia e sedação intravenosa para aprofundar a depressão do SNC por breves períodos. Essas indicações terapêuticas para os agentes sedativos hipnóticos são discutidas mais adiante nos Capítulos 18 e 48.

AZASPIRODECANODIONAS

A buspirona (Fig. 13-12), um derivado da azaspirona (um nome mais curto para azaspirodecanodiona) estruturalmente não relacionado com os benzodiazepínicos, representa uma classe particular de agentes ansiolíticos. A buspirona tem efeitos ansiolíticos que são terapeuticamente equivalentes aos do diazepam, mas não possui os efeitos depressores centrais mais proeminentes e as propriedades anticonvulsivantes e miorrelaxantes dos benzodiazepínicos. Além disso, a buspirona não aumenta o efeito sedativo do álcool etílico ou de outros sedativos, e tem pouco efeito sobre funções psicomotoras ou cognitivas. Não ocorre dependência física nem abstinência com a suspensão abrupta. Esse fármaco tem um perfil ansiolítico mais seletivo que os benzodiazepínicos, o que representa um grande avanço na terapia ansiolítica e uma alternativa útil para os benzodiazepínicos.

Embora seu mecanismo da ação ansiolítica seja desconhecido, a buspirona parece reduzir o tônus serotonérgico. Esse fármaco é um agonista parcial $5\text{-}HT_{1A}$ tanto em receptores autorreguladores $5\text{-}HT_{1A}$ pré-sinápticos (que causam diminuição da síntese e liberação de 5-HT) como em receptores $5\text{-}HT_{1A}$ pós-sinápticos (que diminuem os efeitos da 5-HT).[70] Estudos com buspirona marcada demonstraram densa marcação das estruturas límbicas (amígdala, hipocampo, córtex entorrinal) que têm alta afinidade por ligantes

TABELA **13-7**

Preparações e Doses de Sedativos Hipnóticos[i]

	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE PARA ADULTOS (mg)	
		SEDAÇÃO	HIPNOSE
Barbitúricos*			
Pentobarbital	O, R, IM, IV	†	100
Secobarbital	O, R, IM, IV	†	100-200
Benzodiazepínicos			
Clorazepato	O	7,5-15	15-30
Diazepam‡	O, IM, IV	2-10	10
Flurazepam	O	15	15-30
Lorazepam	O, IM, IV	1-3	2-4
Quazepam	O	7,5-30	7,5-30
Temazepam	O	7,5-15	15-30
Triazolam	O	0,125-0,25	0,125-0,5
Derivados de cloral			
Hidrato de cloral§	O, R		500-1.000
Agonistas Seletivos do Receptor $GABA_A$			
Zaleplona	O	†	5-20
Zolpidem	O	†	5-10
Eszopiclona	O	†	1-3
Agonista do Receptor de Melatonina			
Ramelteona	O	†	8

[i]Nota da Revisão Científica: Os fármacos atualmente disponíveis para uso clínico no Brasil estão destacados **em negrito**.
*A dose pediátrica para sedação pré-operatória é de 2 mg/kg.
†Raramente ou nunca usado como sedativo durante o dia.
‡As doses pediátricas para sedação pré-operatória são de 0,04 a 0,6 mg/kg.
§A dose pediátrica para sedação pré-operatória é de 50 mg/kg até o máximo total de 1.000 mg.
IM, intramuscular; *IV*, intravenosa; *O*, oral; *R*, retal.

de receptores 5-HT_{1A}. Em estudos animais, as neurotoxinas que destroem sistemas triptaminérgicos seletivamente abolem a atividade da buspirona.[16] Há boas evidências de que a ação ansiolítica desse fármaco envolva mecanismos triptaminérgicos.[23] Embora a buspirona não se ligue ao complexo receptor de GABA-benzodiazepínicos, o antagonista de benzodiazepínicos flumazenil pode bloquear o efeito ansiolítico de ipsapirona,[36] um derivado da buspirona, sugerindo existência de uma interação entre benzodiazepínicos e sistemas triptaminérgicos.

As concentrações plasmáticas máximas de buspirona são atingidas em menos de uma hora, mas isso pode variar de paciente para paciente. A buspirona é extensamente metabolizada, sendo seus metabólitos ativos e inativos eliminados na urina e fezes. A meia-vida de eliminação é de 2 a 8 horas.

Os efeitos adversos da buspirona, como cefaleia, tonturas, nervosismo, parestesias e alterações gastrintestinais, são semelhantes aos efeitos adversos dos benzodiazepínicos, mas mais brandos. A buspirona não parece produzir efeitos sedativos aditivos com o uso concomitante de etanol, o que constitui uma grande vantagem sobre os benzodiazepínicos. Além disso, a buspirona parece não produzir depressão significativa do SNC, o que pode ser uma grande vantagem clínica para pacientes que, em função de seu tipo de trabalho, não podem ter problemas com as habilidades psicomotoras. A retirada abrupta da buspirona não está associada a ansiedade ou sintomas de abstinência. Houve relatos de pacientes que tomam diazepam a longo prazo que mudam rapidamente para a buspirona podem apresentar sinais de aumento da ansiedade e dos sintomas de abstinência porque a buspirona não suprime a abstinência de benzodiazepínicos nem apresenta tolerância cruzada com eles. Em pacientes sob terapia de longo prazo com benzodiazepínicos, a mudança para a buspirona é realizada iniciando-se doses baixas de buspirona, diminuindo-se gradualmente a dosagem do benzodiazepínico. Outro problema associado ao uso de buspirona é o longo período (1 a 3 semanas) para o início dos efeitos clínicos. Esse fato limita a sua utilidade na clínica odontológica.

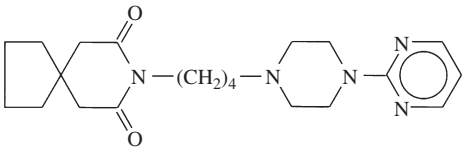


FIGURA **13-12** Fórmula estrutural da buspirona.

RELAXANTES MUSCULARES DE AÇÃO CENTRAL

Derivados de Propanodiol e Glicerol

O grupo de derivados de glicerol e propanodiol compreende vários agentes tradicionais, sendo a maioria deles utilizada como relaxantes musculares de ação central. Eles têm, no entanto, muitos efeitos em comum com os benzodiazepínicos. O meprobamato, um carbamato de propanodiol, foi considerado o agente de escolha para o tratamento da ansiedade em meados da década de 1950. Com a descoberta das propriedades de dependência desse composto e a introdução dos benzodiazepínicos, sua popularidade rapidamente declinou. O perfil farmacológico do meprobamato difere pouco dos barbitúricos, embora seus efeitos ansiolíticos sejam demonstráveis em doses que não diminuem acentuadamente o desempenho intelectual ou motor. O meprobamato é rapidamente absorvido no trato gastrintestinal e atinge a concentração plasmática máxima em 2 a 3 horas. A meia-vida de uma dose única de meprobamato é de, aproximadamente, 7 a 15 horas. Semelhante aos barbitúricos, o meprobamato induz a atividade de enzimas microssômicas hepáticas, mas a indução pelo meprobamato parece ser mais seletiva do que por barbitúricos, e pode não induzir seu próprio metabolismo. A meia-vida do meprobamato pode chegar a 48 horas com a terapia a longo prazo.

Empregam-se mefenesina, clorfenesina, metocarbamol e carisoprodol principalmente como relaxantes musculares de ação central. Em 1945, foram observados efeitos relaxantes musculares de ésteres de aril-glicerol em animais experimentais; após avaliação de vários análogos, a mefenesina foi introduzida para uso clínico em 1948. A mefenesina provou ser de utilidade limitada em decorrência de sua curta duração de ação. O metocarbamol e a clorfenesina têm uma duração mais prolongada da ação por causa da transformação metabólica e eliminação lentas. A mefenesina e fármacos similares também apresentaram redução dos reflexos espinais polissinápticos em animais experimentais. Em seres humanos, esses fármacos agem como sedativos suaves e são usados principalmente para reduzir a atividade muscular anormal. No entanto, estes e outros relaxantes musculares de ação central nunca são utilizados em doses que podem causar paralisia flácida dos músculos voluntários.

Os relaxantes musculares de ação central devem ser diferenciados de algumas outras classes de fármacos que podem reduzir a atividade muscular por meio de mecanismos periféricos. Os agentes bloqueadores neuromusculares, como a tubocurarina e o suxametônio, atuam bloqueando a transmissão na junção neuromuscular. O dantroleno, um relaxante muscular de ação periférica, bloqueia o acoplamento excitação-contração no músculo esquelético. Os fármacos curariformes, o suxametônio e o dantroleno têm indicações muito específicas no tocante as suas propriedades como relaxantes musculares (Cap. 10).

Química e relações estrutura-atividade

As estruturas químicas do meprobamato, mefenesina e carisoprodol são mostradas na Figura 13-13. O meprobamato e carisopro-

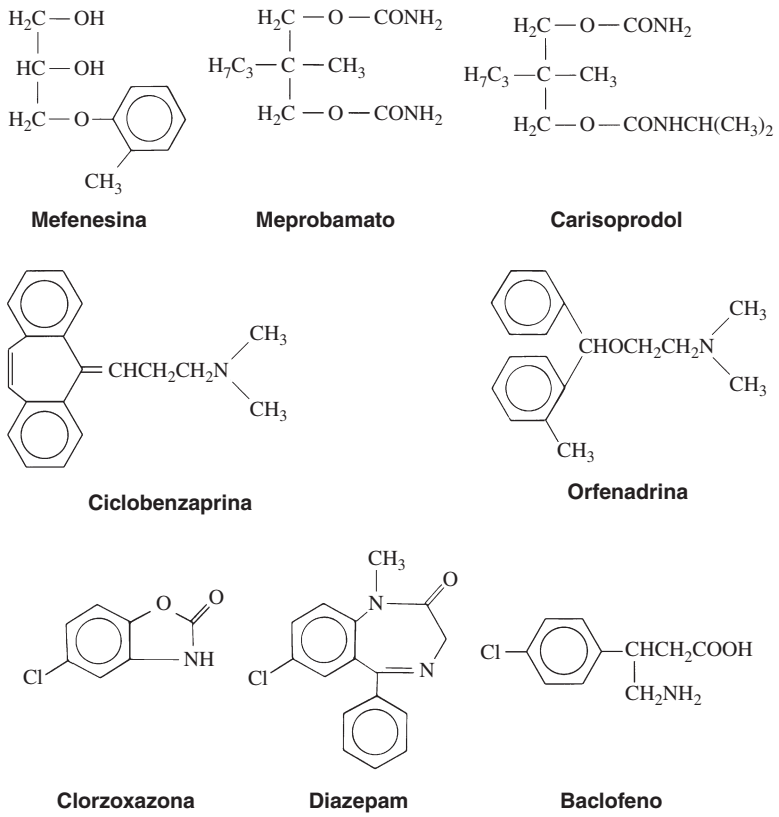


FIGURA **13-13** Fórmulas estruturais de alguns relaxantes musculares de ação central.

dol são ésteres dicarbamato de propanodiol, que têm substituintes adicionais para aumentar sua potência e absorção.

Efeitos farmacológicos

A Tabela 13-8 compara as características farmacológicas das diferentes classes de fármacos discutidos neste capítulo. Qualitativamente, os relaxantes musculares de ação central, os sedativos hipnóticos e os ansiolíticos são farmacologicamente semelhantes, enquanto a sedação provocada pelos anti-histamínicos é qualitativamente diferente.

Os relaxantes musculares de ação central, dos quais a mefenesina pode ser tomada como protótipo, provocam relaxamento do músculo voluntário por meio da depressão do SNC. Esses efeitos depressores não têm sido associados a uma ação em qualquer sistema transmissor em particular ou circuito neurológico específico. Em vez disso, o que parece haver é alteração da excitabilidade das membranas neurais em geral. Embora as investigações iniciais tenham enfatizado a depressão de interneurônios espinais como o mecanismo de ação, esses agentes geralmente reduzem a atividade neural em várias estruturas cerebrais, como o tronco

TABELA **13-8**

Comparação Farmacológica entre Relaxantes Musculares de Ação Central, Sedativos Hipnóticos, Fármacos Ansiolíticos e Anti-histamínicos

PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS	RELAXANTES MUSCULARES DE AÇÃO CENTRAL (PROTÓTIPO: MEFENESINA)	SEDATIVOS HIPNÓTICOS (PROTÓTIPO: FENOBARBITAL)	FÁRMACOS ANSIOLÍTICOS (PROTÓTIPO: DIAZEPAM)	ANTI-HISTAMÍNICOS (PROTÓTIPO: DIFENIDRAMINA)
Propriedades anticolinérgicas	Não	Não	Discreta	Sim
Propriedades anti-histamínicas	Não	Não	Não	Sim
Excitação paradoxal com baixa dose	Sim	Sim	Sim	Não
Ataxia	Sim	Sim	Sim	Não
Anestesia	Sim	Sim	Variável	Não
Despertar com doses altas	Difícil	Difícil	Difícil	Fácil
Efeito letal	Depressão respiratória	Depressão respiratória	Depressão respiratória	Convulsões
Limiar convulsivo	Elevado	Elevado	Elevado	Reduzido
Probabilidade de dependência	Sim, mas em geral discreta	Sim	Sim, mas em geral discreta	Não

cerebral, tálamo e gânglios basais. Dado que certos agentes que não produzem relaxamento muscular também apresentam alguma depressão preferencial de reflexos polissinápticos, a depressão de interneurônios não é uma característica de identificação da classe. Em doses progressivamente maiores, ocorrem sedação, hipnose, inconsciência e morte. A elevação do limiar convulsivante pode ser demonstrada. Os fármacos são usados por via oral.

Os efeitos cardiovasculares de doses sedativas de relaxantes musculares de ação central do tipo mefenesina são mínimos. Em doses superiores às doses que produzem depressão respiratória, mantém-se um desempenho cardiovascular adequado. No entanto, problemas de choque e insuficiência renal podem complicar a recuperação após doses tóxicas dos agentes.

Outros Fármacos que Afetam o Músculo Esquelético

Significativamente diferente dos derivados de glicerol e propanodiol, a orfenadrina (Fig. 13-13) é um análogo do anti-histamínico difenidramina. O perfil farmacológico da orfenadrina, um anti-histamínico, é diferente do de compostos semelhantes à mefenesina. Os anti-histamínicos convencionais, além de bloquearem receptores de histamina, são frequentemente anticolinérgicos e produzem sonolência e sedação. Essa sedação tem um caráter diferente da sedação produzida por fármacos semelhantes à mefenesina; o aumento da dose de um anti-histamínico leva a alucinações, delírios e convulsões. No entanto, pelo fato de a curva dose-resposta para anti-histamínicos ser plana, esses fármacos têm sido considerados seguros e, por este motivo, têm sido amplamente utilizados em hipnóticos vendidos sem receita. A probabilidade de dependência física também é mínima. A orfenadrina tem sido usada principalmente como coadjuvante no tratamento da doença de Parkinson. Comparada com o grupo farmacológico da mefenesina, não foi demonstrada nenhuma vantagem especial para a orfenadrina como relaxante muscular.

A ciclobenzaprina (Fig. 13-13) é um análogo estrutural e farmacológico dos antidepressivos tricíclicos usado para o tratamento de curto prazo (2 a 3 semanas) de espasmos musculares associados a condições musculoesqueléticas com dor aguda. Uma das hipóteses para o seu mecanismo de ação é que ela aumenta a inibição dos neurônios motores ventrais da medula espinal mediada no tronco encefálico pela norepinefrina. Sua eficácia é semelhante à do diazepam, mas produz mais xerostomia, sonolência, taquicardia e tontura. Muitos antidepressivos tricíclicos apresentam efeitos anti-histamínicos significativos; as propriedades farmacológicas gerais da ciclobenzaprina são semelhantes às apresentadas na Tabela 13-8 para anti-histamínicos. A metaxalona e clorzoxazona (Fig. 13-13) são carbamatos heterocíclicos que apresentam propriedades relaxantes musculares.

Demonstrou-se que o baclofen estimula os receptores $GABA_B$, que são receptores ligados à proteína $G_{i/o}$ e não acoplados a canais de Cl^- na membrana neuronal.[6] Esses receptores $GABA_B$ podem inibir o tônus motor por redução da liberação de aminoácidos transmissores excitatórios, redução da condutância ao Ca^{2+} e aumento da condutância ao K^+. O bloqueio dos sítios receptores para aminoácidos transmissores excitatórios pode ser um mecanismo de ação aplicável a outros relaxantes musculares de ação central. O baclofeno (o análogo *p*-clorofenil do GABA) é recomendado para alívio da espasticidade na esclerose múltipla ou em lesões medulares traumáticas; também é utilizado no tratamento da nevralgia do trigêmeo.

Embora muitos agentes estejam disponíveis como relaxantes musculares de ação central, o fármaco mais usado para espasmos musculares é o diazepam ou outro benzodiazepínico de ação prolongada. Acredita-se que os benzodiazepínicos atuem principalmente no SNC, onde aumentam a resposta GABAérgica em sítios receptores $GABA_A$. Os benzodiazepínicos, embora tendam a ter propriedades mais sedativas do que alguns dos medicamentos usados quase exclusivamente como relaxantes musculares de ação central, têm um perfil clínico favorável em comparação com estes últimos em função de suas propriedades relaxantes musculares relativamente potentes e tendência a provocar acidentes tóxicos e dependência física relativamente baixa.[54]

Efeitos Adversos

Os relaxantes musculares geralmente são utilizados em doses sedativas, e esses fármacos têm eficácia limitada no tratamento de espasmos musculares. Dados obtidos de animais experimentais fazem comparações de seguranças relativas de alguns relaxantes musculares comumente prescritos (Tabela 13-9). O índice terapêutico para o relaxamento muscular e outros efeitos é muitas vezes maior para os benzodiazepínicos do que para os barbitúricos. Os demais relaxantes musculares clinicamente úteis possuem índices terapêuticos entre esses dois extremos.

A tolerância e a dependência física desenvolvem-se com a administração a longo prazo de relaxantes musculares, mas a abstinência tende a ser branda, embora qualitativamente semelhante à observada com outros fármacos depressores do SNC. Os efeitos colaterais associados aos relaxantes musculares de ação central estão relacionados principalmente com os efeitos sobre o SNC e incluem sonolência, tontura, cefaleia, visão turva, ataxia, letargia, excitação paradoxal e nistagmo. Há relatos de sintomas gastrintestinais, como vômitos, acidez em queimação, náuseas, anorexia e desconforto abdominal. Também podem ocorrer reações alérgicas como *rash* cutâneo, prurido e febre. A ciclobenzaprina tem alguns efeitos colaterais adicionais decorrentes de suas ações sobre o sistema nervoso autônomo. Pelo fato de ter propriedades anticolinérgicas substanciais, seu uso deve ser especialmente evitado em determinadas condições (p. ex., glaucoma de ângulo estreito, hipertrofia prostática). Em função de seu efeito sobre a recaptura de norepinefrina, a ciclobenzaprina também pode estar contraindicada em pacientes nos quais deve evitar-se aumento da atividade simpática (p. ex., em pacientes com hipertireoidismo ou em recuperação pós-infarto do miocárdio). O relato de um episódio de mania após uso de ciclobenzaprina em paciente com história de psicose sugere que a ciclobenzaprina também deve ser evitada nesses pacientes.[4]

O baclofeno pode causar sonolência, ataxia e confusão, o que pode ser especialmente problemático em indivíduos idosos. A toxicidade aguda pode levar a depressão respiratória e convulsões. A súbita suspensão de doses terapêuticas associa-se a risco elevado de alucinações e taquicardia. A cessação do tratamento deve envolver a gradual redução das doses ao longo de vários dias.

As interações medicamentosas envolvendo relaxantes musculares de ação central são de vários tipos. Em primeiro lugar, esses fármacos aumentam as ações depressoras um dos outros e dos opioides, de outros sedativos (como o etanol),[63] de farmacos ansiolíticos, de anti-histamínicos e de antidepressivos.[42] Em segundo lugar, as interações podem ocorrer quando esses agentes induzem enzimas hepáticas metabolizadoras de fármacos e de hormônios. Embora o grau de indução enzimática varie substancialmente entre os vários sedativos, deve-se ter precaução em pacientes que usam anticoagulantes e em pacientes com porfiria. Terceiro, deve-se esperar aumento de relaxamento da musculatura esquelética quando são administrados relaxantes musculares de ação central juntamente com fármacos cuja principal atividade farmacológica é o bloqueio neuromuscular (p. ex., suxametônio) ou com fármacos que apresentam essa atividade como efeito colateral (p. ex.,

TABELA **13-9**

Comparação entre Doses Atáxicas e Letais de Fármacos Depressores Centrais em Camundongos

AGENTE	DL_{50} (mg/kg)	ATAXIA DE_{50} (mg/kg)	ÍNDICE TERAPÊUTICO
Fenobarbital	242	120	2,0
Mefenesina	610	178	3,4
Meprobamato	800	235	3,4
Carisoprodol	980	165	5,9
Clordiazepóxido	720	100	7,2
Diazepam	620	30	20,7

DE_{50}, Dose eficaz 50%; *DL_{50}*, dose letal 50%.

aminoglicosídeos ou anestésicos gerais voláteis). Quarto, a ciclobenzaprina não deve ser empregada em pacientes em tratamento com inibidores da monoamino-oxidase ou guanetidina e fármacos correlatos. (Deve ter-se considerável cautela ao usar barbitúricos, benzodiazepínicos e outros sedativos juntamente com inibidores da monoamino-oxidase). Em quinto lugar, pelo fato de as ações relaxantes musculares do diazepam serem parcialmente revertidas pela aminofilina,[65] os pacientes em tratamento com diazepam devem evitar a utilização de alimentos contendo xantinas.

Usos Terapêuticos Gerais

Os relaxantes musculares de ação central são usados em medicina como coadjuvantes do repouso, da fisioterapia e de outras medidas para o alívio do desconforto associado a condições musculoesqueléticas dolorosas agudas. Eles têm sido recomendados para uso em espasmos de músculos esqueléticos de origem local, esclerose múltipla, paralisia cerebral, entorses, distensões, fibrosite, espondilite reumatoide, bursite, síndrome uretral e artrite. Nessas condições podem utilizar-se concomitantemente fármacos como salicilatos e corticosteroides. É perceptível que os agentes antiinflamatórios não esteroidais de ação mais prolongada são mais vantajosos em muitos desses distúrbios.

Acredita-se que determinadas condições envolvendo a musculatura esquelética, como espasmo muscular ou trismo, são resultado de padrões disfuncionais da emergência (*output*) das áreas motoras do SNC para os músculos esqueléticos. Os fármacos com capacidade de impedir ou diminuir essas influências neurotrópicas sobre a musculatura voluntária são potencialmente úteis em fisiatria e Odontologia. Os relaxantes musculares de ação central, que se sobrepõem farmacologicamente aos fármacos ansiolíticos, representam um grupo diversificado de agentes cujos efeitos farmacológicos incluem a diminuição da gênese de impulsos nervosos para a musculatura voluntária. Os benzodiazepínicos são ocasionalmente usados para aliviar contrações musculares anormais, por depressão de vias polissinápticas centrais, inclusive reflexos espinais polissinápticos. Alguns agonistas parciais benzodiazepínicos mais recentes encerram um mínimo de atividade relaxante muscular.[17] Caso se deseje relaxamento muscular, devem empregar-se agonistas plenos, como o diazepam.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DE RECEPTORES β-ADRENÉRGICOS

O bloqueador β-adrenérgico propranolol não está aprovado para tratamento da ansiedade, mas é eficaz na redução dos sintomas autonômicos periféricos da ansiedade (p. ex., tremor, taquicardia, palpitações). O propranolol pode ser utilizado em pacientes saudáveis que apresentam ansiedade situacional incapacitante, ou combinado com um benzodiazepínico em pacientes que apresentam as manifestações somáticas da ansiedade. O propranolol ganhou alguma popularidade entre atores e músicos na prevenção do "medo de palco". Não é adequado nem eficaz para tratamento da ansiedade crônica.

FÁRMACOS AGONISTAS DE RECEPTORES α_2-ADRENÉRGICOS

Os agonistas α_2-adrenérgicos guanabenzo, guanfacina, clonidina, tizanidina, medetomidina e dexmedetomidina exercem sua ação em receptores α_2 centrais e periféricos. Centralmente, os receptores α_2 estão localizados no cérebro (*locus ceruleus*) e medula espinal. A estimulação desses receptores diminui o efluxo simpático, acarretando sedação, hipnose, diminuição da ansiedade, analgesia e redução da pressão arterial sistêmica. Perifericamente, os receptores α_2 estão localizados principalmente em sítios pré-juncionais do terminal nervoso simpático. A estimulação desses receptores dificulta a transmissão adrenérgica e redunda em redução da frequência cardíaca e da pressão arterial.

A clonidina foi usada primeiramente como um descongestionante nasal que coincidentemente revelou-se capaz de reduzir a pressão arterial sistêmica mediante estimulação adrenérgica central do tronco cerebral. A clonidina é rápida e quase completamente absorvida após administração oral, podendo causar aumentos transitórios da pressão arterial após a dose inicial em virtude da discreta estimulação de receptores α_1 pós-sinápticos periféricos. A retirada súbita da clonidina após administração a longo prazo tem sido associada a hipertensão de rebote que pode ocorrer 20 horas após a interrupção do fármaco. Clinicamente, a clonidina é utilizada como agente anti-hipertensivo (Cap. 28). Mais recentemente, tem sido utilizada como pré-medicação oral em pacientes com ansiedade significativa pré-tratamento.[25] Dado que comprovadamente reduz tanto a necessidade de anestésico em 40% a 60% como as doses analgésicas necessárias no pós-operatório, seus efeitos ansiolíticos e cardiovasculares a tornam útil no tratamento peroperatório desses pacientes difíceis. A clonidina também é útil no tratamento de abstinência a opioides, cocaína, alimentos e tabaco.

O agonista α_2-adrenérgico tizanidina é um relaxante muscular de ação central usado em estados de espasticidade, principalmente esclerose múltipla e espasticidade decorrente de lesão medular. Sua ação envolve a contribuição de receptores α_2 localizados na medula espinal, no *locus ceruleus* bulbar e na substância negra.[62,64] Outros relaxantes musculares de ação central – midazolam e baclofeno – também deprimem reflexos espinais, quando aplicados diretamente à substância negra.[64]

A dexmedetomidina é um agonista α_2-adrenérgico altamente seletivo (7,3 vezes maior que a clonidina) com propriedades sedativas, hipnóticas e analgésicas. Esse fármaco exibe uma resposta bifásica da pressão arterial de modo dose-dependente. A infusão intravenosa de baixas doses causa redução da pressão arterial média, em função da seletividade por receptores α_2 centrais e periféricos. A resultante diminuição da frequência cardíaca e da resistência vascular sistêmica provoca redução do débito cardíaco e da pressão arterial sistólica. A infusão intravenosa de doses elevadas ou a administração intravenosa rápida em bolo pode provocar hipertensão sistêmica resultante da ativação de receptores α_2-adrenérgicos pós-sinápticos periféricos. A dexmedetomidina tem mínimo ou mesmo nenhum efeito sobre o sistema respiratório, e reduz significativamente as necessidades de analgésicos e anestésicos, como a clonidina.

Atualmente a dexmedetomidina tem três aplicações clínicas principais. Seu principal uso é como agente sedativo para pacientes criticamente comprometidos que requerem sedação prolongada e ventilação mecânica de suporte em ambiente de cuidados intensivos. A dexmedetomidina possui todas as características de um sedativo ideal para cuidado intensivo. Ela não induz depressão respiratória, tem efeitos analgésicos e ansiolíticos, rápido início de ação e titulabilidade, e produz sedação com estabilidade hemodinâmica. Em pacientes pediátricos, a dexmedetomidina é muito útil em atenuar o delírio de emergência ocasionalmente observado após a anestesia geral, produzindo profunda calma sem depressão respiratória. Esta é uma grande vantagem sobre outros sedativos e opioides comumente utilizados nessa situação. Finalmente, a dexmedetomidina é empregada como agente sedativo coadjuvante para o cuidado anestésico monitorado. Pode ser usada com agentes como opioides, benzodiazepínicos e propofol para aumentar a sedação e promover e manter estabilidade hemodinâmica. Pelo fato de não produzir depressão respiratória, é muito útil em pacientes nos quais esta seria uma preocupação. Sua rápida meia-vida de distribuição (6 minutos) propicia pronta recuperação e possibilita uma alta hospitalar mais rápida.

Há antagonistas específicos para os fármacos agonistas α_2-adrenérgicos. Um deles, o atipamezol, é eficaz na reversão dos efeitos clínicos daqueles fármacos. Com o crescente uso da dexmedetomidina como agente sedativo em terapia intensiva e anestesia ambulatorial, justificam-se mais pesquisas sobre a segurança e a eficácia desse agente reversor.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Fármacos Usados como Sedativos Hipnóticos

Independentemente de serem utilizados pelo dentista ou pelo médico, a resposta terapêutica desejada comum a esses fármacos é a sedação ou hipnose. Outras aplicações terapêuticas para seda-

tivos hipnóticos são discutidas em pormenores nos Capítulos 14 (fármacos anticonvulsivantes), 18 (anestésicos gerais) e 48 (tratamento do medo e da ansiedade).

Como classe, os benzodiazepínicos são agentes muito seguros e altamente eficazes na produção de sedação e sono. O zolpidem e a zaleplona parecem oferecer vantagens semelhantes às descritas para os benzodiazepínicos: são bem tolerados, têm margem de segurança ampla e um perfil dose-resposta baixo. Além disso, seu rápido início de ação possibilita ao paciente tomar os fármacos antes do horário de dormir.

Apesar de seu uso em declínio, os barbitúricos podem, ocasionalmente, ser úteis em Odontologia. Barbitúricos são eficazes e relativamente baratos. Dependendo do fármaco e da dose prescrita, pode conseguir-se uma ampla variedade de durações de efeito. Problemas bastante associados ao uso a longo prazo de barbitúricos, como tolerância e interações medicamentosas, geralmente não se aplicam ao seu uso a curto prazo. No entanto, como descrito anteriormente, os barbitúricos estão contraindicados na gravidez e porfiria latente.

Com exceção de benzodiazepínicos e de agonistas do receptor de benzodiazepínicos farmacologicamente correlatos, os sedativos hipnóticos não barbitúricos oferecem pouca vantagem sobre os barbitúricos. Embora os anti-histamínicos não sejam considerados causadores de dependência física, a maioria dos sedativos hipnóticos não barbitúricos, não benzodiazepínicos, têm potencial de uso abusivo, causam dependência, deprimem o SNC, e sua superdosagem pode ser mais problemática do que com barbitúricos. Por essas limitações, em Odontologia poucos sedativos hipnóticos não barbitúricos, não benzodiazepínicos são utilizados. As exceções principais são o hidrato de cloral, que ainda é empregado para sedação em crianças pequenas e os anti-histamínicos hidroxizina, difenidramina e prometazina.

Não se justifica o uso de sedativos não barbitúricos na prática odontológica que não aqueles já descritos, pois não oferecem vantagens significativas. O clínico deve estar alerta para reconhecer os nomes dos sedativos hipnóticos não barbitúricos e estar ciente do potencial de interações medicamentosas com outros depressores do SNC. Além disso, o uso de qualquer dos fármacos hipnóticos para insônia deveria ser limitado a tratamentos de curto prazo com a menor dose eficaz. Um programa da FDA em andamento incentiva médicos e dentistas a restringirem a prescrição de hipnóticos e aconselha que, na medida do possível, se pesquise e trate a causa da insônia por meios não farmacológicos. O alerta inclui também o risco de distúrbios do sono complexos induzidos por sedativos, como o de dormir ao dirigir. As preparações e doses para sedativos hipnóticos clinicamente úteis estão listadas na Tabela 13-7. Essas doses devem ser usadas apenas como orientação, pois cada paciente tem necessidades diferentes e as posologias devem ser individualizadas. A eszopiclona parece ter uma tendência maior do que a maioria dos outros sedativos para provocar paladar desagradável.

Muitos dos problemas associados aos sedativos hipnóticos, tais como a tolerância aos efeitos sedativos, dependência, uso abusivo, distúrbios de rebote do sono e indução da atividade de enzimas microssômicas hepáticas são fruto do uso a longo prazo. Em Odontologia os fármacos sedativos hipnóticos são indicados somente para uso a curto prazo; muitos dos fatores usuais que limitam seu uso não são pertinentes. Essa afirmação não implica que na prática odontológica não possam surgir problemas com a administração de sedativos hipnóticos, mas apenas que eles são minimizados. Embora a superdosagem com sedativos hipnóticos seja improvável com a quantidade de fármaco necessária para a maioria das situações em Odontologia, existe o problema potencial de o paciente combinar o sedativo hipnótico prescrito com outros depressores do SNC, como o álcool. É responsabilidade do clínico garantir que o paciente esteja ciente dos perigos da combinação de outros depressores do SNC, especialmente o álcool, com esses fármacos.

Alguns pacientes requerem cuidados especiais. Os idosos estão sob risco especial de comprometimento da função motora e cognitiva após a administração de um sedativo hipnótico. Pacientes com função hepática deficiente também se enquadram nessa categoria. Os pacientes com apneia do sono, mais comum entre obesos e idosos (especialmente homens), devem ser tratados com cautela pois qualquer hipnótico pode agravar essa condição. O levantamento da história clínica completa, incluindo a colaboração do cônjuge, pode alertar o profissional para a possibilidade de tais complicações. O uso de sedativos hipnóticos geralmente é contraindicado em pacientes grávidas, especialmente durante o primeiro trimestre. Pelo fato de os pacientes com história de abuso de drogas estarem em maior risco de se tornarem dependentes de sedativos hipnóticos, deve-se prescrever a dose mínima eficaz e apenas quando absolutamente necessário.

Embora os barbitúricos produzam depressão significativa do SNC, até o ponto de inconsciência, eles não são analgésicos. Um paciente sob doses sedativas pode apresentar maior sensibilidade a estímulos dolorosos. Quando a dor está presente ou é evocada, o paciente pode entrar em alerta, ficar agitado e apresentar delírio. Se a dor for um fator que contribui para a ansiedade ou a insônia, é necessário um analgésico para obter sedação ou hipnose.

Fármacos Usados no Tratamento da Ansiedade

Em Odontologia, os agentes ansiolíticos são importantes para a pré-medicação de pacientes adultos apreensivos, pacientes que apresentam neurose discreta e crianças que não cooperam. Os agentes ansiolíticos, especialmente midazolam e diazepam intravenosos, são utilizados como coadjuvantes da anestesia local. A Figura 13-14 ilustra a eficácia do diazepam por via intravenosa no alívio da ansiedade intraoperatória em uma população de pacientes submetidos à remoção cirúrgica de terceiros molares impactados. Embora a sedação intravenosa com diazepam geralmente dure aproximadamente 45 minutos, a duração do alívio da ansiedade pode chegar a 3 horas.[26] O midazolam e o diazepam causam amnésia anterógrada, de maneira que os pacientes muitas vezes não conseguem lembrar-se dos procedimentos realizados. Ambos os fármacos também deprimem o reflexo de vômito e são fármacos importantes no tratamento de convulsões induzidas por superdosagem de anestésicos locais.

O midazolam é popular como sedativo pré-operatório, pois é preparado em uma formulação hidrossolúvel e a injeção produz pouca irritação. Em contraste com o diazepam, a depressão residual do SNC e o alívio da ansiedade que se estende além do período de recuperação clínica não são comumente observados quando o midazolam é administrado como agente único. Impõe-se cuidadosa observação do paciente quando o flumazenil é usado para tentar reverter a sedação induzida por benzodiazepínicos. Deve-se dar atenção especial à dose recomendada pelo fabricante, ao intervalo de administração e ao tempo de monitoramento prolongado do paciente.

Uma das perguntas mais complicadas para o dentista é qual benzodiazepínico oral escolher da lista sempre em expansão. Não se põe em dúvida a eficácia clínica desses fármacos em diversos procedimentos odontológicos,[19,59] mas não há uma característica incomum associada a qualquer benzodiazepínico que o torne claramente superior aos demais. Em essência, desde que a farmacocinética do fármaco for mantida em mente, qualquer benzodiazepínico é adequado como agente ansiolítico. A decisão principal a ser feita no tratamento do paciente ansioso é sobre qual fármaco possui o melhor perfil farmacocinético para um determinado uso. Embora não haja uma regra simples, as características farmacocinéticas de cada composto é que determinam, em grande medida, a posologia ideal. O oxazepam e o lorazepam são fármacos potencialmente úteis em pacientes com doença hepática, porque eles são convertidos em glicuronídeos inativos e a reação de conjugação é frequentemente menos afetada pela doença hepática do que outros passos do metabolismo de fármacos. Embora a buspirona ofereça muitas vantagens para o tratamento da ansiedade, a sua utilidade em Odontologia é limitada por seu início de efeito demorado. Outras azaspironas, atualmente em fase de ensaios clínicos, poderão proporcionar alívio da ansiedade com um menor tempo de latência.

Em função de sua curta meia-vida e rápido início de ação, o triazolam foi recentemente recomendado nos Estados Unidos como sedativo pré-operatório enteral seguro e eficaz. Dado o grande número de pacientes que evitam o tratamento odontológico em função de medo e ansiedade, os dentistas clínicos gerais

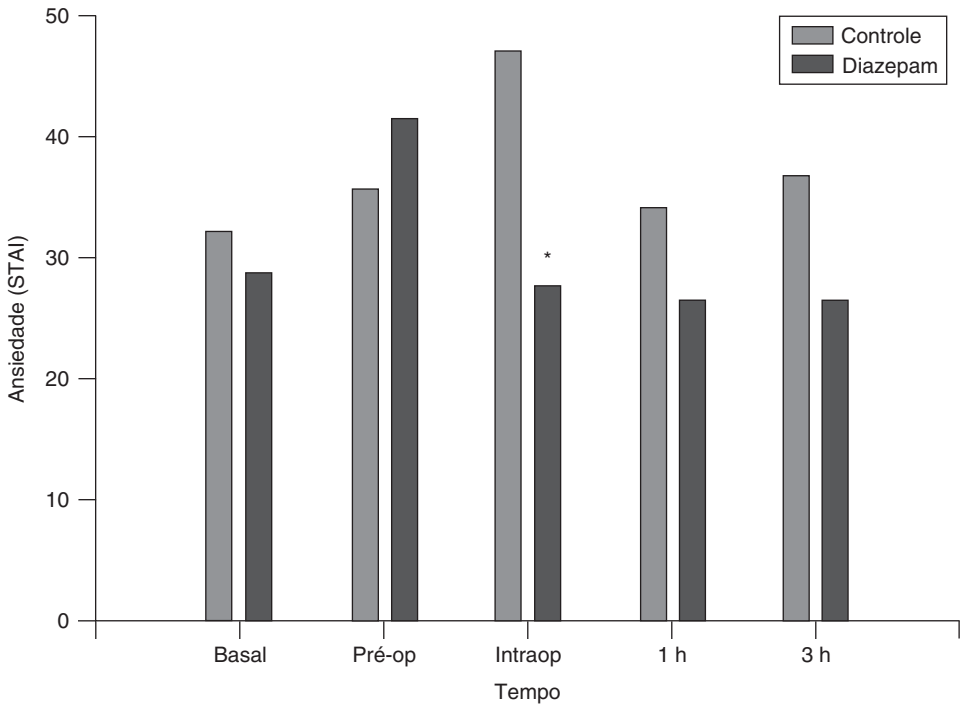


FIGURA **13-14** Efeitos de placebo e diazepam sobre a ansiedade informada por um índice de ansiedade estado-traço ("*state-trait anxiety index*", *STAI*) em pacientes submetidos à remoção cirúrgica de terceiros molares impactados. Os pacientes foram tratados com solução de placebo ou diazepam (0,3 mg/kg) 5 minutos antes da cirurgia. Todos os pacientes também foram submetidos a anestesia local padrão com lidocaína a 2% contendo epinefrina 1:100.000. A ansiedade foi avaliada antes da ingestão e, antes, durante e após a cirurgia. *Significativamente diferente do controle (P < 0,01). (Adaptado de Hargreaves KM, Dionne RA, Mueller GP, *et al*: Naloxone, fentanyl, and diazepam modify plasma betaendorphin levels during surgery, *Clin Pharmacol Ther* 40:165-171, 1986.)

com formação mínima em anestesia avançada encontraram no triazolam enteral um agente que preenche os requisitos para um esquema de sedação segura.[29] A dose típica para adultos é de 0,125 a 0,250 mg administrados por via oral ou sublingual, 30 a 45 minutos antes do procedimento odontológico. Está demonstrada sua eficácia em reduzir a ansiedade antes da punção venosa e em reduzir as doses dos agentes utilizados para sedação intravenosa.[59] Dado que são atingidas concentrações plasmáticas um pouco mais elevadas, pesquisas clínicas sugerem que a via sublingual para a administração do triazolam pode ser moderadamente mais eficaz em comparação com a via oral.[5] No Capítulo 48 discutem-se as indicações e contraindicações para administração oral ou sublingual do triazolam em pacientes odontológicos ansiosos.[52]

A principal preocupação do cirurgião-dentista ao utilizar um agente ansiolítico deve ser a depressão excessiva do SNC. A depressão pode ser provocada pelo agente isoladamente ou de sua combinação com outros depressores do SNC que o dentista pode planejar administrar ou que o paciente possa já ter usado. Os agentes ansiolíticos apresentam efeitos aditivos com anestésicos, antipsicóticos, antidepressivos, analgésicos opioides e sedativos hipnóticos. O álcool pode aumentar significativamente os efeitos depressores centrais dos benzodiazepínicos. Caso sejam empregados fármacos depressores do SNC para sedação profunda e anestesia geral em uma clínica dentária, é preciso ter à disposição equipamentos de sucção e monitoramento, medicamentos de emergência e um meio de fornecer oxigênio sob pressão positiva. O profissional deve ter formação adequada em técnicas avançadas de anestesia. O antagonista de benzodiazepínicos flumazenil oferece a oportunidade de reverter a sedação induzida por benzodiazepínicos após procedimentos odontológicos,[9,19,20] acelerando a recuperação do paciente no pós-operatório. O flumazenil também é um antídoto de ação rápida para a intoxicação com benzodiazepínicos. Em virtude de sua curta meia-vida, houve relatos sobre a possibilidade de ressedação e recorrência da depressão respiratória. A melhor prática para uso de benzodiazepínicos é limitar sua administração de tal modo que nunca seja necessário um antídoto de emergência.

O paciente deve ser advertido de que os anti-histamínicos, mesmo as pequenas quantidades contidas em preparações de venda livre oferecidas como remédios para gripe ou para insônia, podem aumentar o efeito depressor cedntral dos agentes ansiolíticos. Levando em considerção o comprometimento psicomotor induzido pelos benzodiazepínicos, o dentista deve alertar os pacientes sobre os perigos de dirigir um automóvel ou operar máquinas potencialmente perigosas por 24 horas após a administração do fármaco.

O hidrato de cloral foi implicado em efeitos adversos graves quando usado como sedativo em Odontologia. Há risco de superdosagem, além de a recuperação poder ser prolongada. O hidrato de cloral também aumenta o risco de arritmias cardíacas. Esses efeitos adversos exigem cuidados especiais na sua utilização.

Vários fatores influenciam a escolha de um medicamento ansiolítico. Este capítulo tratou de alguns dos mais importantes que o dentista deve considerar ao fazer a seleção. Outros aspectos do uso terapêutico de fármacos para o alívio da ansiedade na Odontologia são revistos no Capítulo 48. Na prática, o dentista deve estar familiarizado e seguro a respeito de alguns poucos ansiolíticos e fazer a seleção entre eles com base na farmacocinética, no tratamento específico a ser realizado e nas necessidades do paciente. O potencial para o desenvolvimento de agentes ansiolíticos mais específicos deve servir de estímulo para o dentista manter-se atualizado nessa área de medicamentos. O conhecimento do perfil farmacológico dos medicamentos disponíveis também pode proteger o dentista de enganos por afirmações duvidosas de especificidade para agentes de introdução mais recente.

A Tabela 13-4 lista as preparações e doses recomendadas para controle da ansiedade. As doses indicadas devem ser vistas apenas como orientação; cada paciente necessita de tratamento individualizado. Deve-se administrar a dose mínima eficaz.

Fármacos Usados como Relaxantes Musculares de Ação Central

Embora as indicações sejam limitadas, os relaxantes musculares de ação central podem constituir valiosos agentes terapêuticos para determinados procedimentos odontológicos.[58] O diazepam geralmente é o preferido por suas boas propriedades de relaxamento muscular, ação prolongada e segurança. Quando administrado por uma semana pode ser útil na redução de trismo pós-procedimento e pode ser eficaz como um coadjuvante do tratamento de espasmos musculares da cabeça e do pescoço, como em disfunções da articulação temporomandibular (ATM). Entretanto, as causas da dor de ATM são complexas, envolvendo múltiplos fatores que interagem, como ansiedade do paciente, espasmos musculares, problemas de oclusão e disfunção da articulação. A eficácia da terapia com relaxantes musculares de ação central será maior se a causa principal da disfunção for a ansiedade ou o espasmo muscular. Em virtude das complexas relações entre a atividade do SNC e o tônus muscular periférico, é improvável que os relaxantes musculares de ação central produzam resultados consistentes ou previsíveis. Há ainda alguns estudos duplo-cegos que mostram o benefício desse tratamento; o que fica claro a partir desses estudos é que a incidência de melhora com placebos é alta. O uso de relaxantes musculares de ação central deve ser cuidadosamente monitorado e a terapia de longo prazo (que ultrapasse algumas poucas semanas) geralmente não está indicada.

Embora combinações de relaxantes musculares de ação central com fármacos analgésicos periféricos possam ser de valor, as combinações de doses fixas proporcionam doses subótimas do fármaco analgésico (Cap. 47). Caso esteja indicado o uso de uma combinação, justifica-se a prescrição de doses terapêuticas completas de cada agente. Além disso, os melhores resultados foram obtidos com agentes de ação mais longa em esquemas posológicos de dose única diária ou duas vezes por dia. A interação entre sistemas sensoriais e motores sugere a utilidade de optar por uma estratégia de tratamento com múltiplos fármacos. Documentou-se o fato de que a hiperalgesia produz aumento significativo dos impulsos aferentes sensoriais nociceptivos originados no músculo lesionado.[39] A diminuição dos limiares sensoriais periféricos produzidos pela hiperalgesia é resultado de diversos compostos inflamatórios distintos, o que implica na utilidade do uso de algum tipo de fármaco anti-inflamatório para reduzir a inflamação.

Documentou-se também o conceito de convergência extensa de aferentes provindos de pele, músculos, articulações e outros tecidos para os núcleos sensoriais encefálicos, que pode resultar na diminuição dos limiares sensoriais e no aumento da dor referida.[53] O uso de analgésicos para reduzir a hiperalgesia periférica e espinal (ou trigeminal) e de relaxantes musculares de ação central para reduzir a excitação do cérebro pode ajudar a reduzir o espasmo muscular; isso pode explicar o fato de os analgésicos combinados com relaxantes musculares poderem às vezes produzir um efeito melhor do que qualquer um administrado isoladamente. Os relaxantes musculares de ação central em geral não são o principal tratamento para todo o tipo de dor facial. A nevralgia do trigêmeo (*tic douloureux*) requer terapias específicas (Cap. 23).

FÁRMACOS USADOS COMO AGENTES ANSIOLÍTICOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Benzodiazepínicos	
Alprazolam	Altrox, Apraz, Frontal
Clordiazepóxido	Psicosedin
Clorazepato[i]	
Diazepam	Ansilive, Compaz, Dienpax, Valium
Halazepam[i]	
Lorazepam	Lorax, Lorazefast, Mesmerin
Midazolam	Dormire, Dormonid, Induson
Oxazepam[i]	
Prazepam[i]	
Triazolam[i]	
Azaspirodecanodionas	
Buspirona	Ansitec, Buspar
Carbamatos de propanodiol	
Meprobamato[i]	
Clormezanona[i]	

[i]Nota da Revisão Científica: Atualmente não disponível no Brasil.

FÁRMACOS USADOS COMO SEDATIVOS-HIPNÓTICOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Barbitúricos	
Amobarbital[i]	
Aprobarbital[i]	
Butabarbital[i]	
Butalbital[i]	
Mefobarbital[i]	
Pentobarbital[i]	
Fenobarbital	Barbitron, Fenocris, Gardenal
Secobarbital[i]	
Benzodiazepínicos	
Estazolam	Noctal
Flurazepam	Dalmadorm
Quazepam[i]	
Temazepam[i]	
Triazolam[i]	
Anti-histamínicos	
Cloridrato de hidroxizina	Marax (assoc.), Hixizine, Prurizin
Pamoato de hidroxizina[i]	
Prometazina	Fenergan, Pamergan, Prometazol
Difenidramina	Difenidrin, Trimedal
Outros	
Acetilcarbromal[i]	
Hidrato de cloral[ii]	
Dexmedetomadina[i]	
Eszopiclona[i]	
Etclorvinol[i]	
Glutetimida[i]	
Metiprilona[i]	
Paraldeído[i]	
Ramelteona[i]	
Zaleplona[i]	
Zolpidem	Lioram, Noctiden, Stilnox

Notas da Revisão Científica:
[i]Atualmente não disponível no Brasil.
[ii]Preparado apenas para uso profissional; não disponível comercialmente.

FÁRMACOS USADOS COMO RELAXANTES MUSCULARES

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Benzodiazepínicos	
Diazepam	Ansilive, Compaz, Dienpax, Valium
Outros	
Baclofeno	Baclon, Lioresal
Carisoprodol	Em associações: AlgiTanderil, Beserol, Dorilax, Mioflex, Tandrilax etc.
Clorfenesina[i]	
Clorzoxazona	Paralon (assoc.)
Ciclobenzaprina	Cizax, Miosan, Mirtax
Mefenesina[ii]	
Meprobamato[ii]	
Metaxalona[ii]	
Metocarbamol[ii]	
Orfenadrina	Em associações: Dorciflexin, Dorflex, Fenaflex, Flexdor, Relaflex etc.
Tizanidina	Sirdalud

Notas da Revisão Científica:
[i]Atualmente não disponível no Brasil.
[ii]Atualmente no Brasil não há preparação de uso sistêmico para esta indicação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Backman JT, Olkkola KT, Aranko K, et al: Dose of midazolam should be reduced during diltiazem and verapamil treatments. *Br J Clin Pharmacol* 37:221-225, 1994.
2. Backman JT, Olkkola KT, Neuvonen PJ: Rifampin drastically reduces plasma concentrations and effects of oral midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 59:7-13, 1996.
3. Backman JT, Olkkola KT, Ojala M, et al: Concentrations and effects of oral midazolam are greatly reduced in patients treated with carbamazepine or phenytoin. *Epilepsia* 37:253-257, 1996.
4. Beeber AR, Manring JM Jr: Psychosis following cyclobenzaprine use. *J Clin Psychiatry* 44:151-152, 1983.
5. Berthold CW, Dionne RA, Corey SE: Comparison of sublingually and orally administered triazolam for premedication before surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84:119-124, 1997.
6. Bowery NG: $GABA_B$ receptor pharmacology. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33:109-147, 1993.
7. Bringmann G: A first biosynthetic proposal for the in vivo formation of naturally occurring diazepam-like 1,4-benzodiazepines. *J Neural Transm* 88:77-82, 1992.
8. Clark MS, Lindenmuth JE, Jafek BW, et al: Reversal of central benzodiazepine effects by intravenous flumazenil. *Anesth Prog* 38:12-16, 1991.
9. Curran HV, Birch B: Differentiating the sedative, psychomotor and amnesic effects of benzodiazepines: a study with midazolam and the benzodiazepine antagonist, flumazenil. *Psychopharmacology* 103:519-523, 1991.
10. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders*, ed 4 (DSM-IV), Washington, DC, 1994, American Psychiatric Association.
11. Diagnostic Classification Steering Committee of the American Sleep Disorders Association: *The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual*, Rochester, MN, 1990, American Sleep Disorders Association.
12. Dionne RA, Yagiela JA, Moore PA, et al: Comparing efficacy and safety of four intravenous sedation regimens in dental outpatients. *J Am Dent Assoc* 132:740-751, 2001.
13. Doble A: New insights into the mechanism of action of hypnotics. *J Psychopharmacol* 13(4 suppl 1):S11-S20, 1999.
14. Doble A, Martin IL: Multiple benzodiazepine receptors: no reason for anxiety. *Trends Pharmacol Sci* 13:76-81, 1992.
15. Dubovsky SL: Generalized anxiety disorder: new concepts and psychopharmacologic therapies. *J Clin Psychiatry* 51(suppl):3-10, 1990.
16. Eison AS, Eison MS, Stanley M: Serotonergic mechanisms in the behavioral effects of buspirone and gepirone. *Pharmacol Biochem Behav* 24:701-707, 1986.
17. Facklam M, Schoch P, Bonetti EP, et al: Relationship between benzodiazepine receptor occupancy and functional effects in vivo of four ligands of differing intrinsic efficacies. *J Pharmacol Exp Ther* 261:1113-1121, 1992.
18. Fee JPH, Collier PS, Howard PJ, et al: Cimetidine and ranitidine increase midazolam bioavailability. *Clin Pharm Ther* 41:80-84, 1987.
19. Finder RL, Moore PA: Benzodiazepines for intravenous conscious sedation: agonists and antagonists. *Compendium* 14:972, 974, 976-980, 1993.
20. Finder RL, Moore PA, Close JM: Flumazenil reversal of conscious sedation induced with intravenous fentanyl and diazepam. *Anesth Prog* 42:11-16, 1995.
21. Ganzberg SI, Dietrich T, Valerin M, et al: Zaleplon (Sonata) oral sedation for outpatient third molar extraction surgery. *Anesth Prog* 52:128-131, 2005.
22. Geller E, Crome P, Schaller MD, et al: Risks and benefits of therapy with flumazenil (Anexate) in mixed drug intoxications. *Eur Neurol* 31:241-250, 1991.
23. Gorman JM: New molecular targets for antianxiety interventions. *J Clin Psychiatry* 64(suppl 3):28-35, 2003.
24. Granoff DM, McDaniel DB, Borkowf SP: Cardiorespiratory arrest following aspiration of chloral hydrate. *Am J Dis Child* 122:170-171, 1971.
25. Hall DL, Rezvan E, Tatakis DN, et al: Oral clonidine pretreatment prior to venous cannulation. *Anesth Prog* 53:34-42, 2006.
26. Hargreaves KM, Dionne RA, Mueller GP, et al: Naloxone, fentanyl, and diazepam modify plasma beta-endorphin levels during surgery. *Clin Pharmacol Ther* 40:165-171, 1986.
27. Hersh EV, Moore PA: Drug interactions in dentistry: the importance of knowing your CYP's. *J Am Dent Assoc* 135:298-311, 2004.
28. Houpt MI, Weiss NJ, Koenigsberg SR, et al: Comparison of chloral hydrate with and without promethazine in the sedation of young children. *Pediatr Dent* 7:41-46, 1985.
29. Jackson DL, Johnson BS: Inhalational and enteral conscious sedation for the adult dental patient. *Dent Clin North Am* 46:781-802, 2002.
30. Jastak JT, Pallasch T: Death after chloral hydrate sedation: report of case. *J Am Dent Assoc* 116:345-348, 1988.
31. Kales A, Bixler EO, Vela-Bueno A, et al: Comparison of short and long half-life benzodiazepine hypnotics: triazolam and quazepam. *Clin Pharmacol Ther* 40:378-386, 1986.
32. Krobeth PD, McAuley JW, Krobeth FJ, et al: Triazolam pharmacokinetics after intravenous, oral and sublingual administration. *J Clin Psychopharm* 15:259-262, 1995.
33. Levitan ES, Schofield PR, Burt DR, et al: Structural and functional basis for $GABA_A$ receptor heterogeneity. *Nature* 335:76-79, 1988.
34. Lichtor JL, Zacny JP, Coalson DW, et al: The interaction between alcohol and residual effects of thiopental anesthesia. *Anesthesiology* 79:28-35, 1993.
35. Linnoila M, Mattila MJ: Drug interaction on psychomotor skills related to driving: diazepam and alcohol. *Eur J Clin Pharmacol* 5:186-194, 1973.
36. Lopez-Rubalcava C, Saldivar A, Fernandez-Guasti A: Interaction of GABA and serotonin in the anxiolytic action of diazepam and serotonergic anxiolytics. *Pharmacol Biochem Behav* 43:433-440, 1992.
37. MacDonald RL, Olsen RW: $GABA_A$ receptor channels. *Annu Rev Neurosci* 17:569-602, 1994.
38. Mandelli M, Tognoni G, Garattini S: Clinical pharmacokinetics of diazepam. *Clin Pharmacokinet* 3:72-91, 1978.
39. Mense S: Physiology of nociception in muscles. *Adv Pain Res Ther* 17:67-85, 1990.
40. Miller LG, Greenblatt DJ, Barnhill JG, et al: Chronic benzodiazepine administration, I: tolerance is associated with benzodiazepine receptor downregulation and decreased γ-aminobutyric $acid_A$ receptor function. *J Pharmacol Exp Ther* 246:170-176, 1988.
41. Monjan AA: Sleep disorders of older people: report of a consensus conference. *Hosp Community Psychiatry* 41:743-744, 1990.
42. Moore PA: Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with local anesthetics, sedatives and anxiolytics. Part IV of a series. *J Am Dent Assoc* 130:541-554, 1999.
43. Moore PA: Selecting drugs for the pregnant dental patient. *J Am Dent Assoc* 129:1281-1286, 1998.
44. Moore PA: Therapeutic assessments of chloral hydrate premedication for pediatric dentistry. *Anesth Prog* 31:191-196, 1984.
45. Moore PA, Finder RL, Jackson DL: Multidrug intravenous sedation: determinants of the sedative dose of midazolam. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84:5-10, 1997.

46. Moore PA, Mickey EA, Hargreaves JA, et al: Sedation in pediatric dentistry: a practical assessment procedure. *J Am Dent Assoc* 109:564-569, 1984.
47. Moore PA, Studen-Pavlovich D: Pharmacosedation for pediatric patients. In Fonseca RJ, editor: Oral and maxillofacial surgery, vol 1, Philadelphia, 2000, Saunders.
48. Pevonka MP, Yost RL, Marks RG, et al: Interaction of chloral hydrate and furosemide: a controlled retrospective study. *Drug Intel Clin Pharm* 11:332-335, 1977.
49. Rudolph U, Crestani F, Mohler H: GABA(A) receptor subtypes: dissecting their pharmacological functions. *Trends Pharmacol Sci* 22:188-194, 2001.
50. Rush CR, Ali JA: A follow-up study of the acute behavioral effects of benzodiazepine-receptor ligands in humans: comparison of quazepam and triazolam. *Exp Clin Psychopharmacol* 7:257-265, 1999.
51. Salzman C: The APA Task Force report on benzodiazepine dependence, toxicity, and abuse. *Am J Psychiatry* 148:151-152, 1991.
52. Sanders LD, Whitehead C, Gildersleve CD, et al: Interaction of H2-receptor antagonists and benzodiazepine sedation: a double-blind placebo-controlled investigation of the effects of cimetidine and ranitidine on recovery after intravenous midazolam. *Anaesthesia* 48: 286-292, 1993.
53. Sessle BJ: Central nervous system mechanism of muscular pain. *Adv Pain Res Ther* 17:87-105, 1990.
54. Shader RI, Greenblatt DJ: Use of benzodiazepines in anxiety disorders. *N Engl J Med* 328:1398-1405, 1993.
55. Short TG, Maling T, Galletly DC: Ventricular arrhythmia precipitated by flumazenil. *BMJ* 296:1070-1071, 1988.
56. Smith AJ, Simpson PB: Methodological approaches for the study of $GABA_A$ receptor pharmacology and functional responses. *Anal Bioanal Chem* 377:843-851, 2003.
57. Smith MT: Chloral hydrate warning. *Science* 250:359, 1990.
58. Stanko JR: Review of oral skeletal muscle relaxants for the craniomandibular disorder (CMD) practitioner. *Cranio* 8:234-243, 1990.
59. Stopperich PS, Moore PA, Finder RL, et al: Oral triazolam pretreatment for intravenous sedation. *Anesth Prog* 40:117-121, 1993.
60. Study RE, Barker JL: Cellular mechanisms of benzodiazepine action. *JAMA* 247:2147-2151, 1982.
61. Sved AF, Tsukamoto K: Tonic stimulation of $GABA_B$ receptors in the nucleus tractus solitarius modulates the baroreceptor reflex. *Brain Res* 592:37-43, 1992.
62. Takahashi T, Koyama N: Effects of tizanidine, a central muscle relaxant, upon spinal reflexes [in Japanese]. *Masui* 41:751-765, 1992.
63. Tanaka E: Toxicological interactions between alcohol and benzodiazepines. *J Toxicol Clin Toxicol* 40:69-75, 2002.
64. Turski L, Klockgether T, Schwarz M, et al: Substantia nigra: a site of action of muscle relaxant drugs. *Ann Neurol* 28:341-348, 1990.
65. Turski L, Schwarz M, Turski WA, et al: Effect of aminophylline on muscle relaxant action of diazepam and phenobarbitone in genetically spastic rats: further evidence for a purinergic mechanism in the action of diazepam. *Eur J Pharmacol* 103:99-105, 1984.
66. Udall JA: Warfarin-chloral hydrate interaction: pharmacological activity and clinical significance. *Ann Intern Med* 81:341-344, 1974.
67. Varhe A, Olkkola KT, Neuvonen PJ: Oral triazolam is potentially hazardous to patients receiving systemic antimycotics ketoconazole or itraconazole. *Clin Pharm Ther* 56:601-607, 1994.
68. Villikka K, Kivisto KT, Backman JT, et al: Triazolam is ineffective in patients taking rifampin. *Clin Pharm Ther* 61:8-14, 1997.
69. Wildmann J: Increase of natural benzodiazepines in wheat and potato during germination. *Biochem Biophys Res Commun* 157:1436-1443, 1988.
70. Yocca FD: Neurochemistry and neurophysiology of buspirone and gepirone: interactions at presynaptic and postsynaptic 5-HT1A receptors. *J Clin Psychopharmacol* 10(3 suppl):6S-12S, 1990.
71. Zolpidem for insomnia, *Med Lett Drugs Ther* 35:35-36, 1993.
72. Zorumski CF, Isenberg KE: Insights into the structure and function of GABA-benzodiazepine receptors: ion channels and psychiatry. *Am J Psychiatry* 148:162-173, 1991.

BIBLIOGRAFIA

Alger BE, Möhler H, editors: Pharmacology of GABA and glycine neurotransmission. In *Handbook of experimental pharmacology*, vol 150, New York, 2001, Springer.

Biggio G, Costa E, editors: GABA and benzodiazepine receptor subtypes: molecular biology, pharmacology, and clinical aspects. In *Advances in biochemical psychopharmacology*, vol 46, New York, 1990, Raven Press.

Halbreich U, Montgomery SA: Pharmacotherapy for mood, anxiety, and cognition disorders, Washington, DC, 2000, American Psychiatric Press.

McKim WA: Drugs and behavior: an introduction to behavioral pharmacology, ed 5, Upper Saddle River, NJ, 2003, Prentice Hall.

Miller RD: Miller's anesthesia, ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.

Olsen RW, Venter JC: Benzodiazepine/GABA receptors and chloride channels: structural and functional properties, New York, 1986, Alan R. Liss.

Raffa RB: Thermodynamics of benzodiazepine receptor interactions. In Raffa RB, editor: *Drug receptor thermodynamics: introduction and applications*, Chichester, England, 2001, John Wiley & Sons.

Smith MC, Riskin BJ: The clinical use of barbiturates in neurological disorders, *Drugs* 42:365-378, 1991.

Trimble MR, Hindmarch I: Benzodiazepines, Philadelphia, 2000, Wrightson Biomedical.

CAPÍTULO 14

*Anticonvulsivantes**

VAHN A. LEWIS

A epilepsia compreende um grupo de doenças caracterizadas por descargas anormais e periódicas do tecido nervoso. Na maior parte das formas de epilepsia observam-se contrações violentas e involuntárias dos músculos, ou *convulsões*; o ataque, que é acompanhado na maioria das vezes por convulsões, é conhecido como *crise epiléptica*. A descarga neuronal anormal causa alterações no eletroencefalograma (EEG) e diversas alterações na atividade de tecidos, receptores ou oxigenação do cérebro que podem ser detectadas por diversos métodos tomográficos (p. ex., tomografia por emissão de pósitrons [PET], tomografia computadorizada por emissão de fóton único [SPECT], ressonância magnética funcional [RM], RM funcional dependente do nível de oxigênio sanguíneo [*blood oxygen level dependent*, BOLD], magnetoencefalografia). Existem várias síndromes epilépticas, cada qual definida por fatores como causa, tipo de crise, idade de início e manifestações clínicas. As crises epilépticas podem ter muitas causas e constituem evidência de uma anormalidade neurológica subjacente, e não são, por si só, uma doença. Os sinais e sintomas dessas síndromes frequentemente se sobrepõem, o que torna difícil o estabelecimento do diagnóstico diferencial quanto ao tipo de epilepsia.

Os anticonvulsivantes são utilizados em algumas condições não epilépticas, como dor crônica neuropática (inclusive na enxaqueca) e transtorno bipolar. Quando empregados no tratamento da dor, esses agentes podem ser considerados "analgésicos". Sua ação e seu uso são significativamente diferentes dos opioides ou dos fármacos anti-inflamatórios não esteroides. Quando utilizados no tratamento do transtorno bipolar, os anticonvulsivantes são considerados "estabilizadores do humor". O uso de anticonvulsivantes também vem sendo avaliado em alguns distúrbios do controle da impulsividade, tal como a agressividade impulsiva.

CLASSIFICAÇÃO DOS TRANSTORNOS EPILÉPTICOS

A classificação proposta em 1989 pela Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy (ILAE) é complexa em decorrência das características variáveis das muitas síndromes epilépticas. Uma abordagem simplificada, mais apropriada para esta discussão, leva em consideração somente os tipos de crises (Tabela 14-1). Os tipos de crises são divididos, de forma ampla, em dois grupos principais: (1) *crises parciais*, nas quais a manifestação epiléptica inicia-se em uma região determinada do encéfalo, envolve regiões restritas do corpo, é inicialmente unilateral e dá origem a registros de EEG com atividade rítmica restrita inicialmente a um dos hemisférios; e (2) *crises generalizadas*, com convulsões que costumam envolver todo o corpo e registros de EEG com padrão bilateral. Encontra-se em estudo um esquema modificado da classificação da ILAE de modo a classificar a epilepsia sob quatro eixos: Eixo 1, terminologia descritiva dos eventos ictais; Eixo 2, descrição da crise; Eixo 3, síndromes e doenças; Eixo 4, prejuízo da qualidade de vida.[10]

*O autor deseja expressar seu agradecimento ao Dr. Leslie Felpel por suas contribuições em edições anteriores deste capítulo.

Crises Generalizadas

O tipo mais comum de crise generalizada é a *tônico-clônica* (grande mal), que tem início súbito (algumas vezes precedido por uma aura, que é uma sensação percebida pelo paciente), iniciando-se com o chamado grito epiléptico causado pela expiração forçada através dos músculos contraídos da laringe. Esse grito é seguido pela perda da consciência, perda do tônus postural e contrações tônico-clônicas dos músculos esqueléticos. Com frequência ocorrem alterações autonômicas, que incluem sudorese, perda do controle dos esfíncteres (o que pode resultar em micção e defecação), dilatação da pupila e perda do reflexo à luz. O padrão observado no EEG revela atividade bilateral de poliespículas síncronas de alta voltagem. Podem ocorrer lesões corporais em decorrência dos movimentos descontrolados ou da perda do controle postural. Em decorrência da forte contração da musculatura mastigatória, pode haver mordeduras de língua e fratura de dentes. Após as contrações tônico-clônicas, o paciente habitualmente desperta, apresenta-se confuso e letárgico, e entra em sono durante cerca de 30 minutos. Ao acordar novamente, mantém-se apático, confuso e desorientado, em geral apresentando cefaleia e dores musculares. A epilepsia do tipo grande mal tende a ser responsiva ao tratamento medicamentoso.

Um segundo tipo comum de crise generalizada é a crise de *ausência*, que caracteristicamente ocorre na infância. Existem diversos tipos de crises de ausência. A forma mais comum (pequeno mal) caracteriza-se pela perda abrupta e muito curta (5 a 10 segundos) da consciência, acompanhada de contrações de alguns grupos musculares (em geral restritas à face e às pálpebras) e um padrão eletroencefalográfico de espícula-onda de 3 Hz, mas sem perda do controle postural. Casos graves podem apresentar centenas de crises ao dia. O termo *ausência* é apropriado em função da breve perda de consciência e do olhar vazio do paciente durante a crise. Da mesma forma que as crises tônico-clônicas, as crises de ausência costumam responder ao uso de medicamentos.

Tipos incomuns de crises generalizadas compreendem: (1) *mioclônica*, caracterizada por contração súbita, breve e violenta de um ou mais músculos ou grupos musculares, e (2) *atônica*, caracterizada por uma perda abrupta e breve do tônus muscular. Essas apresentações em geral estão associadas a doenças progressivas difusas e graves do encéfalo, e com frequência são refratárias ao tratamento farmacológico. De forma bastante rara, as crises epilépticas podem ser precipitadas por gatilhos, tal como ocorre nas crises catameniais (associadas à menstruação) e nas crises reflexas, que podem ser desencadeadas por ruídos súbitos, estimulação visual (p. ex., videogames e luzes piscantes) ou pelo toque.

As crises generalizadas que ocorrem na forma de ataques repetidos ou contínuos são denominadas *estado de mal epiléptico*. O estado de mal epiléptico tônico-clônico é raro, mas pode levar à morte. O evento pode surgir em indivíduos com transtornos con-

TABELA **14-1**

Classificação das Crises Epilépticas

CLASSIFICAÇÃO	ASPECTOS CLÍNICOS
I. Crises parciais (focais, locais)	Envolvem um lado do cérebro no início da crise
A. Crises parciais simples (p. ex., Jacksoniana)	Sem alteração de consciência; com sinais sensoriais, sinais motores localizados ou específicos
B. Crises parciais complexas (p. ex., psicomotora, do lobo temporal)	Com alteração de consciência, automatismos, sinais ou sintomas autonômicos ou psicológicos; pacientes podem relatar aura prévia
C. Crises parciais evoluindo para crises generalizadas	Ver crises generalizadas; os pacientes podem relatar aura prévia
II. Crises generalizadas	Envolvem os dois lados do cérebro no início
A. Crises tônico-clônicas (grande mal)	Perda de consciência; contrações musculares tônicas bilaterais, generalizadas desde o início, seguidas de contrações clônicas; os pacientes podem relatar aura antes da convulsão
B. Crises de ausência (p. ex., pequeno mal)	Com alteração da consciência, sem prejuízo dos músculos posturais, EEG com complexos espícula-onda de aproximadamente 3 Hz
C. Crises mioclônicas	Contrações breves e súbitas de músculos individuais ou de grupos musculares produzindo espasmos parecidos com choques na face, no tronco e nas extremidades
D. Crises clônicas	Contrações clônicas repetitivas (contrações alternadas de músculos opostos)
E. Crises tônicas	Contração muscular violenta (contração simultânea de flexores e extensores) com os membros em posição estendida
F. Crises atônicas (astáticas)	Perda súbita do tônus muscular, algumas vezes perda de consciência, pacientes sofrem de lesões pelas quedas
III. Crises não classificadas	Não podem ser classificadas por falta de informações ou por padrão atípico de crise

Adaptado de Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Epilepsia 22:489-501, 1981.
EEG, Eletroencefalograma.

vulsivos, em doenças agudas que afetam o encéfalo (meningite, encefalite, toxemia da gestação, uremia, alterações metabólicas agudas), após a retirada abrupta de medicação depressora ou anticonvulsivante (barbitúricos, benzodiazepínicos, opioides), ou mais raramente, após a administração de anestésicos locais. O estado de mal epiléptico pode ocorrer mesmo em ausência de história prévia de convulsões. Os fármacos mais empregados no tratamento do estado de mal epiléptico são os benzodiazepínicos intravenosos (diazepam, lorazepam e midazolam), fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital e ácido valproico.[17,35,48] Em casos de estado de mal refratário, pode ser necessária a indução de anestesia geral (p. ex., midazolam, propofol, tiopental ou pentobarbital). Uma dose anestésica de pentobarbital ou propofol é eficaz e tem início de ação mais prontamente do que o fenobarbital. Em virtude de as doses necessárias desses agentes serem via de regra altas, há o risco de depressão respiratória e parada respiratória, especialmente com barbitúricos e propofol. O melhor meio de tratar o estado de mal epiléptico tipo grande mal é em ambiente hospitalar.

Crises Parciais

As síndromes epilépticas parciais são divididas em três grandes categorias. A primeira, conhecida como *crise parcial simples*, é caracterizada por crises que são limitadas a certos músculos ou envolvem alterações sensoriais específicas, sintomas psíquicos ou atividade autonômica. A crise pode permanecer localizada ou se alastrar para regiões contíguas do encéfalo, causando sintomas progressivos, na medida em que a onda de despolarização "caminha" pelo córtex cerebral. Este último tipo de crise é conhecido como *epilepsia jacksoniana*, após ter sido descrita pela primeira vez por John Hughlings Jackson. Sua versão motora começa com contrações musculares isoladas, seguida por envolvimento gradual de outros músculos. A sensorial caracteriza-se por sintomas sensoriais em várias partes do corpo. Por definição, os indivíduos afetados permanecem conscientes.

Um segundo tipo de crise parcial, conhecido como *crise parcial complexa*, geralmente tem origem no lobo temporal ou frontal, mas se espalha para áreas mais amplas, seguindo um padrão bilateral. Há prejuízo da consciência e podem ocorrer *flashbacks* ou comportamento similar ao observado em psicoses. É frequente a ocorrência de sintomas autonômicos e automatismos (movimentos coordenados repetitivos e involuntários).

Um terceiro tipo de crise parcial é o que progride para uma crise generalizada. A crise inicial pode ser simples ou complexa. O resultado final depende do tipo de crise generalizada que é provocada. As crises parciais em geral são mais refratárias a fármacos do que as crises generalizadas comuns.

Crises Secundárias

As crises epilépticas podem ser causadas por um desarranjo na capacidade do encéfalo em regular os mecanismos excitatórios, em decorrência de fatores genéticos ou de anormalidades de desenvolvimento. As crises, no entanto, podem ser um sintoma de uma agressão aguda que afeta um indivíduo previamente normal. Entre os fatores precipitantes, temos inibição da cadeia respiratória (p. ex., por hipóxia ou envenenamento), uso de oxigênio hiperbárico, intoxicação, febre, infecção ou inflamação cerebral, uso de drogas, administração sistêmica de anestésicos locais, superdosagem de fármacos antidepressivos ou estimulantes, e retirada de fármacos depressores (como álcool, barbitúricos e opioides). Essas crises epilépticas podem desaparecer com a resolução da causa subjacente ou tornar-se crônicas, caso a agressão ou as crises tenham causado lesão cerebral.

FISIOPATOLOGIA

As características fisiopatológicas das epilepsias não são inteiramente compreendidas. A epilepsia idiopática tem uma base genética primária com certa influência de fatores ambientais.[26] Os vários tipos de epilepsias compartilham muitas características, mas também diferem em muitos aspectos. O fato de que muitos fármacos anticonvulsivantes possuem ação seletiva para tipos específicos de crises[12] sugere que sua origem e progressão não sejam idênticas. Várias hipóteses já foram formuladas para explicar a

ocorrência das crises epilépticas. Essas hipóteses concentram-se em anomalias de: (1) condutância iônica da membrana neuronal, incluindo Na^+, Ca^{2+}, K^+, Cl^- e H^+; (2) circuitos neuronais inibitórios, especialmente os que envolvem o neurotransmissor inibitório ácido γ-aminobutírico (GABA); (3) mecanismos excitatórios, especialmente os que envolvem o neurotransmissor excitatório glutamato; (4) função sináptica alterada; (5) depressão do metabolismo energético; (6) outros processos que dão apoio à função sináptica e pós-sináptica, como outros neurotransmissores com função modulatória, peptídeos, hormônios, fatores de crescimento, segundos mensageiros, assim como alterações nucleares, da função glial e das junções comunicantes.

Diferentes estruturas encefálicas podem participar da geração das crises. O córtex costuma estar envolvido. Na epilepsia parcial complexa detecta-se uma atividade elétrica excessiva no lobo temporal e em estruturas límbicas. Um estudo mais recente com *chip* de genes identificou que uma alteração significativa nos focos epilépticos temporais consistia em liberação anormal de glutamato pelos astrócitos.[28] No caso das crises de ausência, parece haver o envolvimento do tálamo, dos núcleos da base e da porção reticulada da substância negra.[50] As crises audiogênicas parecem envolver o mesencéfalo e os núcleos da base.

O diagnóstico por imagem tem sido utilizado para ajudar a localizar os locais de funcionamento anormal do encéfalo na epilepsia. A 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glicose marcada com pósitron foi aprovada como meio auxiliar para o diagnóstico de epilepsia por PET. De modo geral, a zonas epileptogênicas mostram-se hipometabólicas no estado intraictal. Outra técnica de imagem por PET envolve o uso de flumazenil (antagonista benzodiazepínico), que permite visualizar uma redução generalizada da ligação em tecidos epilépticos.[40] Outras técnicas de imagem e marcadores vêm sendo desenvolvidos.

Em cérebros que em outros aspectos são normais, as crises epilépticas podem às vezes ser iniciadas por estímulos elétricos repetitivos, um fenômeno denominado *kindling*.[i] A epilepsia pode manifestar-se quando existe predisposição genética ou na presença de fatores ambientais que precipitam uma crise, que é seguida por processos adicionais, como morte neuronal induzida pela crise e anormalidades no reparo tecidual pós-crise. Crises repetidas podem produzir lesões cumulativas. Ao estudar pacientes, modelos animais de epilepsia e o mecanismo da ação de fármacos anticonvulsivantes, surgem novas ideias para o tratamento. Em geral, cada anticonvulsivante tem mais de um possível mecanismo de ação que pode explicar seu efeito anticonvulsivante.

TERAPIA ANTICONVULSIVA

Os anticonvulsivantes controlam, mas não curam a epilepsia. Entretanto, ao limitar a patologia cumulativa resultante das crises epilépticas, podem exercer um papel neuroprotetor. O objetivo primário da terapia anticonvulsiva é o de suprimir crises, e ao mesmo tempo interferir o menos possível nas funções do sistema nervoso central (SNC) e não causar outros efeitos deletérios. Com os fármacos anticonvulsivantes atualmente disponíveis, pode-se obter um controle significativo das crises em 70% a 80% dos casos. Muitos pacientes com epilepsia necessitam receber medicação por toda a vida para garantir o controle das crises.

O fenobarbital, introduzido em 1912, foi o primeiro fármaco amplamente utilizado no tratamento de crises epilépticas. Entre 1938 e 1960, numerosos anticonvulsivantes foram introduzidos, incluindo a fenitoína, as succinimidas e a primidona. Entre 1960 e 1992, diversos outros fármacos passaram a ser utilizados (p. ex., carbamazepina, ácido valproico, clonazepam, clorazepato). Com a promulgação nos Estados Unidos da *Expedited Drug Approval Act* e da *Prescription Drug User Fee Act* em 1992, facilitou-se o processo de aprovação, e 10 novos agentes foram lançados desde então (e diversos outros estão atualmente na fase de ensaios clínicos). Muitos desses fármacos foram aprovados como fármacos coadjuvantes dos agentes mais tradicionais, com a finalidade de obter o controle de "crises de início parcial". Posteriormente, com o aumento da experiência clínica, eles passaram a ter indicações mais amplas. Os agentes mais novos são ocasionalmente mencionados como de segunda ou terceira geração; em alguns casos vinculam-se a fármacos mais tradicionais, como ocorre entre fenitoína e fosfenitoína; carbamazepina e oxcarbazepina; e meprobamato, felbamato e o fluorofelbamato (este último ainda em fase de avaliação pré-comercialização).[34]

Os fármacos são descritos como tendo espectros característicos para o tratamento das várias formas de crise (Fig. 14-1). A prescrição de anticonvulsivantes para tratamento de condições além de seus espectros pode causar problemas que vão além do simples fracasso terapêutico. Em particular, as crises de ausência podem ser exacerbadas por muitos dos fármacos empregados no controle de crises tônico-clônicas. Algumas crianças "superam" a epilepsia de ausência, mas ganham a tendência de desenvolver outras formas de epilepsia mais tarde. A descoberta do ácido valproico, que pode controlar muitas formas de epilepsia, foi um grande avanço para pacientes em que as crises de ausência evoluíam para crises tônico-clônicas generalizadas. Às vezes faz-se com sucesso a retirada cuidadosa da terapia anticonvulsivante em crianças com história de epilepsia tônico-clônica, porém sem crises por muitos anos. Finalmente, adultos que tiveram poucas crises epilépticas antes do início do tratamento e que foram bem controlados com um único anticonvulsivante podem suspender a medicação após dois anos livres de crise com uma expectativa razoável (superior a 50%) de não apresentarem recaída.

Diferentes fármacos anticonvulsivantes podem ser utilizados para os diferentes aspectos de transtornos convulsivos. O termo *anticonvulsivante* é empregado para agentes capazes de interromper as crises ou o estado de mal epiléptico.[17] Empregam-se agentes antiepileptogênicos para prevenir o desenvolvimento de epilepsia após um evento com potencial de provocar uma crise. O termo *anti-ictogênico* refere-se a fármacos que previnem o reaparecimento de crises em um indivíduo com diagnóstico de epilepsia. Nesse contexto, os benzodiazepínicos são usados como anticonvulsivantes para o tratamento de emergência de crises em um consultório odontológico, embora seu uso como fármacos anti-ictogênicos seja limitado em decorrência do desenvolvimento de tolerância a seus efeitos anticonvulsivantes.

Em geral, cerca de 50% dos pacientes respondem aos agentes tradicionais, e de 20% a 40% dos restantes respondem à inclusão de um agente suplementar. Os fármacos utilizados no tratamento da epilepsia e suas indicações habituais estão indicados na Tabela 14-2.

Uma vez que os anticonvulsivantes são utilizados por períodos longos, a possibilidade de se detectar e documentar efeitos colaterais e reações adversas é mais alta do que para agentes utilizados por períodos curtos. Os anticonvulsivantes podem ter uma longa lista de efeitos adversos potenciais, mas a incidência de muitas dessas reações é baixa. Reações adversas podem decorrer da ação direta do fármaco, como tontura, sonolência e ataxia. Essas reações dose-dependentes são comuns mas geralmente não oferecem perigo. Outros efeitos adversos relatados incluem sintomas de retirada, que levam a reações aparentemente paradoxais. Algumas reações refletem manifestações alérgicas, que podem variar desde um *rash* cutâneo até uma condição como a síndrome de Stevens-Johnson, que confere risco de morte. Outros efeitos adversos podem ser identificados por meio de exames laboratoriais de rotina, sendo que as alterações vão desde uma elevação benigna de enzimas hepáticas até falência hepática grave.

Diversos fármacos antiepilépticos podem alterar a função das enzimas hepáticas. Um grupo de reações adversas e de interações medicamentosas pode ser decorrente da indução enzimática, que pode alterar a biotransformação: (1) do agente anticonvulsivante indutor; (2) de outros fármacos, alterando suas meias-vidas ou sua toxicidade; (3) de vitaminas (folato, vitaminas D ou K) que podem produzir transtornos de deficiência vitamínica, como anemia megaloblástica, diminuição da densidade óssea, toxicidade fetal ou distúrbios de coagulação; e (4) de hormônios (hormônio tireoidiano ou pílulas anticoncepcionais). O Quadro 14-1 traz um re-

[i]Nota da Revisão Científica: O termo *kindling* é uma metáfora: o aumento da resposta a estímulos de pequeno porte é semelhante à maneira como a queima de pequenos galhos pode produzir um grande incêndio.

sumo dos efeitos dos fármacos sobre as enzimas microssômicas hepáticas. A carbamazepina, o fenobarbital, a fenitoína e a primidona são agentes indutores enzimáticos bem documentados do sistema oxidativo P450 e das vias sintéticas de fase II ou de conjugação (incluindo uridina difosfato glicuronosil transferase [UGT]) e em alguns casos para a glicoproteína P ou proteínas de resistência a múltiplos fármacos (*multidrug resistance*, MDR), que podem ter função na resistência múltipla a fármacos anticonvulsivantes, contribuindo para o fraco controle das crises epilépticas. O fenobarbital, a fenitoína, a carbamazepina, o felbamato, a lamotrigina, a gabapentina e o topiramato ligam-se às glicoproteínas P que parecem facilitar sua eliminação do encéfalo. A lamotrigina inibe seletivamente a UGT. O valproato e o topiramato podem inibir enzimas oxidativas, prolongando as ações de outros fármacos. A oxcarbazepina e a fenitoína também podem inibir algumas enzimas hepáticas, conforme mostrado no Quadro 14-1.

Outras reações adversas associadas a fármacos anticonvulsivantes incluem hiperplasia gengival, anemia aplástica, hepatotoxicidade, cálculos renais, distúrbios visuais e febre. Tais reações podem representar processos farmacogenômicos ou aspectos de suas características farmacológicas ainda mal compreendidos em pacientes suscetíveis. Algumas vezes a reação se manifesta como teratogenia ou câncer. Esses efeitos tóxicos tardios são dose-independentes, mas dependentes do hospedeiro. Estudos mais recentes encontraram novas evidências de que o uso de fármacos anticonvulsivantes contribui para um aumento na incidência de anomalias congênitas.[19] É comum a ocorrência de reações comportamentais, neurológicas e psiquiátricas com alguns anticonvulsivantes. Os fármacos que facilitam as vias GABAérgicas ou inibem as vias glutamatérgicas podem estar mais propensos a induzir amnésia.

Paradoxalmente, os fármacos anticonvulsivantes podem provocar atividade epiléptica ou precipitar novos tipos de crises. A carbamazepina pode aumentar a ocorrência de crises de ausência e de outras crises. Outros anticonvulsivantes que podem exacerbar crises epilépticas incluem fenitoína, fenobarbital, vigabatrina, oxcarbazepina, lamotrigina, gabapentina, felbamato e tiagabina.[12] Pacientes portadores de crises graves apresentam maior probabilidade de aumento na frequência de crises.

QUADRO 14-1

Efeitos Adversos dos Fármacos Antiepilépticos sobre as Enzimas Microssômicas Hepáticas

Fármacos que Podem Induzir Enzimas Microssômicas Hepáticas
Fenobarbital
Fenitoína
Carbamazepina
Oxcarbazepina*
Lamotrigina

Fármacos que Podem Inibir Enzimas Microssômicas Hepáticas
Oxcarbazepina†
Topiramato
Ácido valproico
Fenitoína†

*A ação indutora é menor do que a da carbamazepina.
†Foram relatadas inibição e indução. Isto é possível porque em cada efeito há envolvimento de diferentes classes de enzimas do citocromo P450.

Espera-se que novos agentes possuam perfis de segurança mais favoráveis em seus mecanismos de ação e que tenham menos interações com o sistema microssômico metabolizador de fármacos. Entretanto, a compreensão completa da toxicologia clínica dos fármacos pode consumir anos para se desenvolver. No caso da vigabatrina, os primeiros relatos sobre o fármaco podem ser encontrados nos anos 1970, mas o primeiro relato de pacientes que desenvolveram defeitos irreversíveis do campo visual (a partir de 30%) foi publicado em 1997.[15] A gabapentina mostrou possuir um perfil restrito de efeitos adversos nos ensaios de avaliação, porém atualmente está sendo utilizada em doses muito mais altas do que as que foram estudadas. Os especialistas notaram que muito do que é conhecido a respeito dos novos fármacos anticon-

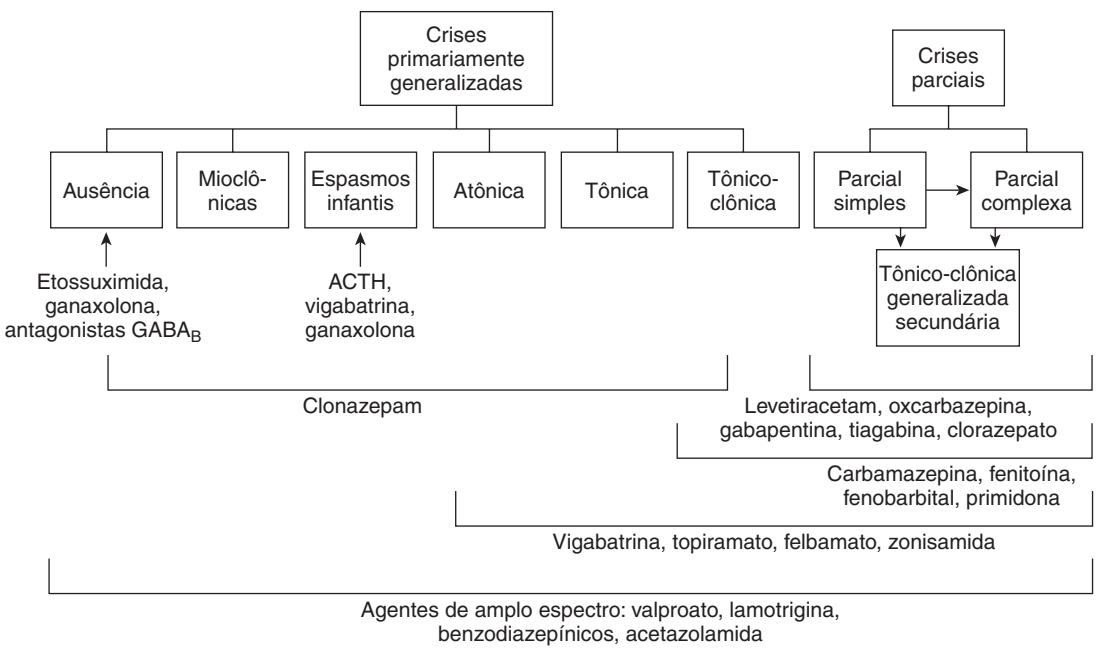


FIGURA **14-1** Espectros terapêuticos dos fármacos anticonvulsivantes. Os agentes anticonvulsivantes precisam ser adequados para o distúrbio convulsivo em tratamento. A fenitoína, o fenobarbital, a carbamazepina, a oxcarbazepina, a vigabatrina, a gabapentina e a tiagabina são ineficazes em crises de ausência e mioclônicas, podendo agravá-las. Os benzodiazepínicos e a acetazolamida possuem amplo espectro, porém se desenvolve tolerância a suas ações; assim, não podem ser utilizados em tratamento de manutenção. *ACTH*, hormônio adrenocorticotrópico; *GABA$_B$*, receptor do ácido γ-aminobutírico$_B$.

TABELA **14-2**

Mecanismos de Ação e Usos dos Fármacos Anticonvulsivantes

FÁRMACO	INIBIÇÃO DE CANAL IÔNICO		AUMENTO DO EFEITO DO GABA	DIMINUIÇÃO DO EFEITO DE AMINOÁCIDOS EXCITATÓRIOS	USOS*			COMENTÁRIOS
	Na^+	Ca^{++}			TIPO DE CRISE	AUSÊNCIA	OUTRA	
Hidantoínas								
Fenitoína	x		x	x	TC, CP, SE		DN(T), raramente arritmias cardíacas	Formulações imediatas ou de liberação lenta
Fosfenitoína	x		x	x	SE			Formas injetáveis IM e IV
Etotoína	x		x	x	TC, CP			
Mefenitoína	x		x	x	TC, CP, JM			
Iminoestilbenos								
Carbamazepina	x		x		TC, CP		BI,T, outra DN	
Oxcarbazepina	x				P, P-AJ			Profármaco: ação semelhante à da carbamazepina
Barbitúricos								
Fenobarbital			x	x†	TC, CF, SE		LA, F	
Primidona			x	x†	TC, CP, focal			
Mefobarbital			x	x†				
Ácido Carboxílico								
Ácido valproico	x	TT	x (?)	x (?)	TC, SE, P	x	BI, NP, F, M, MY AD, AK	Primeiro anticonvulsivante de amplo espectro
Succinimidas								
Etossuximida		TT				x		
Metsuximida		x				x		
Fensuximida		x				x		
Oxazolidinadiona								
Trimetadiona		x				x		Raramente usado em função da alta toxicidade
Benzodiazepínicos								
Lorazepam			x	x (?)	SE		LA	
Clonazepam			x	x (?)	CP (?)	x	AK	
Clorazepato			x	x (?)	P			
Diazepam			x	x (?)	SE		LA	
Midazolam			x	x (?)	SE		F	Pode ser eficaz após administração bucal, mas pode diminuir a frequência respiratória
Inibidores da Anidrase Carbônica								
Acetazolamida‡						x	CT	Tolerância rápida
Novos Agentes								
Lamotrigina	x		HVA	x (?)	P-AJ, LG	x	NP, BI, AK	Uso limitado em crianças com LG < 16 anos
Gabapentina		α2δ	x		P		NP (T) (PN)	Pode ser útil na dor neuropática
Pregabalina		α2δ	x		P		NP (D,PN), FY	
Vigabatrina			x		P-AJ, CP, LG, WS			Inibidor irreversível da GABA transaminase
Felbamato	x	HVA	x	NMDA	P-AJ, LG			Uso limitado pela toxicidade
Tiagabina			x		P-AJ			Bloqueia recaptura de GABA
Topiramato	x	HVA	x	x†	P, TC		NP (M), AK	Estrutura monossacarídica única
Zonisamida	x	TT	x		P-AJ			Estrutura sulfonamida-símile, algumas ações semelhantes a antidepressivos e inibição do ácido carbônico
Levetiracetam		x			P-AJ, MY, TC			Inibidor da proteína SV2

*Alguns anticonvulsivantes são empregados no tratamento do transtorno bipolar, nevralgia (e dor crônica), e transtornos de impulsividade; podem ser chamados de *estabilizadores do humor*.

†Derivados das sulfonamidas.

‡Inibição de processos envolvendo glutamato em nível de propionato de α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol (AMPA) ou cainato.

AD, agressão na demência; *AJ*, uso coadjuvante; *AK*, acinético; *α2δ*, subunidade alfa 2 delta; *BI*, transtorno bipolar; *CF*, corticofocal; *CP*, complexo psicomotor parcial; *CT*, catamenial; *D*, neuropatia diabética; *F*, febril; *FM*, fibromialgia; *AAV*, ativado por alta voltagem; *IM*, transtorno de impulsividade; *JM*, Jacksoniana motora; *AL*, convulsões induzidas por anestésico local; *LG*, síndrome de Lennox-Gastaut (crianças); *E*, enxaqueca; *MI*, mioclônica; *NMDA*, N-metil-D-aspartato; *DN*, dor neuropática; *P*, crises parciais; *NP*, neuropatia pós-herpética; *SE*, *status epilepticus* (estado de mal epiléptico); *SV2*, proteína de vesícula sináptica 2 (*synaptic vesicle protein 2*); *T*, nevralgia do trigêmeo; *TC*, tônico-clônica; *TT*, tipo T; *WS*, síndrome de West (crianças).

vulsivantes foi proveniente de ensaios patrocinados pelos fabricantes. Diferenças nas populações de pacientes estudadas, nas doses usadas e nos desfechos finais relatados fazem com que as comparações clinicamente significativas tornem-se problemáticas. Assim, ainda são necessários estudos comparativos maiores realizados por grupos independentes.[9]

QUÍMICA E RELAÇÕES ESTRUTURA-ATIVIDADE

A Figura 14-2 mostra a estrutura comum presente em todos os anticonvulsivantes clinicamente eficazes desenvolvidos antes de 1960. A substituição na posição 1 do anel dá origem às várias classes de anticonvulsivantes indicadas na Tabela 14-3.

A presença de um anel fenila nas posições R_1 ou R_2, como ocorre na molécula da fenitoína, é altamente desejável, apesar de não ser uma substituição crucial para a proteção contra as crises tônico-clônicas. Um substituinte alquila em R_1 ou R_2, tal como aparece na etossuximida, é desejável (mas não crucial) para o controle de crises de ausência. Uma grande quantidade de detalhes a respeito das relações estrutura-atividade foi identificada, o que abre oportunidades para o desenvolvimento de agentes melhorados. Entretanto, descobertas mais recentes trouxeram diversos compostos com estruturas não correlatas. Por exemplo, o ácido valproico ou ácido n-dipropilacético (Fig. 14-3) é um ácido carboxílico com cadeia ramificada simples, e a carbamazepina (Fig. 14-4) relaciona-se quimicamente com os antidepressivos tricíclicos, sendo também utilizada no tratamento de certos transtornos afetivos (Cap. 12).

HIDANTOÍNAS

A fenitoína (difenil-hidantoína) foi um dos primeiros fármacos a serem descobertos por meio de uma pesquisa científica organizada em busca de um composto terapeuticamente eficaz. Introduzida em 1938, foi imediatamente reconhecida como um avanço na terapia anticonvulsivante porque suprime as crises sem causar tanto efeito sedativo como o fenobarbital. A fenitoína é um anticonvulsivante eficaz contra as crises tônico-clônicas e parciais e uma importante ferramenta farmacológica que aumentou o conhecimento sobre os mecanismos subjacentes responsáveis pelas síndromes epilépticas. A mefenitoína e a etotoína são hidantoínas relacionadas com a fenitoína, mas atualmente são menos utilizadas. A fosfenitoína, a hidantoína mais recente, é um profármaco fosforilado que é rapidamente convertido em fenitoína por fosfatases endógenas. Ela é hidrossolúvel e é mais bem tolerada quando administrada parenteralmente. As estruturas da fenitoína e da fosfenitoína são apresentadas na Figura 14-5.

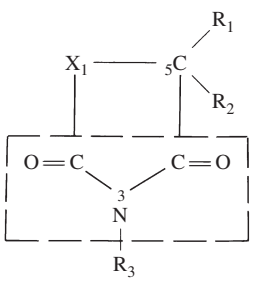


FIGURA **14-2** Anel básico da estrutura comum aos anticonvulsivantes clássicos.

TABELA **14-3**

Classes de Anticonvulsivantes de Acordo com a Substituição na Posição X_1 da Estrutura Química*

ANTICONVULSIVANTE	SUBSTITUIÇÃO
Barbitúricos	—CO—NH—
Hidantoínas	—NH—
Succinimidas	—CH_2—

*Ver Figura 14-2.

Efeitos Farmacológicos

Apesar de os mecanismos de ação responsáveis pelo efeito anticonvulsivante da fenitoína não estarem estabelecidos, muitas de suas propriedades farmacológicas conhecidas podem contribuir. Em estudos neurofisiológicos, a fenitoína impede o alastramento da despolarização neuronal anômala do foco epiléptico para as populações neuronais vizinhas normais, mas sem suprimir a descarga elétrica no foco. Além disso, a fenitoína suprime a duração da pós-descarga neuronal. A redução do alastramento da atividade neuronal e da pós-descarga causada pela fenitoína parece dever-se ao bloqueio da potenciação pós-tetânica, um fenômeno no qual a transmissão sináptica é aumentada em consequência da ativação pré-sináptica repetitiva (como ocorreria em um foco epiléptico que estivesse disparando irregularmente).

O principal sítio de ação da fenitoína parece ser no canal de Na^+, sendo que diversas ações foram observadas neste local. Entretanto, o único mecanismo evidente em concentrações equivalentes às concentrações plasmáticas terapêuticas (10 a 20 μg/mL) é a redução do disparo neuronal de alta frequência sustentado, causado pela ligação reversível da fenitoína aos canais de Na^+ no estado inativado.[27] A fenitoína retarda o processo de recuperação neuronal pelo qual os canais de Na^+ alternam-se do estado inativo, que é refratário, para a configuração fechada, responsiva, necessária para que um novo potencial de ação possa ser gerado. A ligação da fenitoína aos canais de Na^+ inativados é dependente de frequência e de voltagem, razão pela qual a ligação aumenta à medida

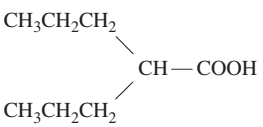
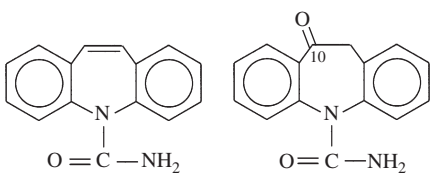
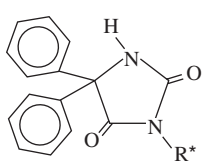


FIGURA **14-3** Fórmula estrutural do ácido valproico.



Carbamazepina **Oxcarbazepina**

FIGURA **14-4** Fórmulas estruturais da carbamazepina e da oxcarbazepina.



Fenitoína **Fosfenitoína**

$R^* = H$ $R^* = -OPO_3^{--} + 2\ Na^+$

FIGURA **14-5** Fórmulas estruturais da fenitoína e da fosfenitoína.

que a despolarização neuronal e a frequência de disparo intensificam-se. Essas propriedades são ideais para a atividade anticonvulsivante, porque a presença de descargas neuronais de alta frequência é uma característica da epilepsia.

A eficácia da fenitoína também é aumentada com altas concentrações extracelulares de K^+, em geral encontradas durante as crises. A atividade neuronal normal (mais lenta) não é afetada pela fenitoína, o que pode explicar seus efeitos sedativos mínimos. Em concentrações pouco acima das terapêuticas, a fenitoína interfere nos canais de Ca^{2+} e na interação Ca^{2+}-calmodulina, fato que compromete a fosforilação Ca^{2+}-dependente de proteínas, necessária para a liberação de neurotransmissores a partir dos terminais nervosos pré-sinápticos. Existem também relatos de que a fenitoína facilita processos relacionados com o GABA ou inibe os de glutamato.[8] Também foi descrito que a fenitoína altera o metabolismo de alguns fatores de crescimento, que poderiam estar envolvidos nas ações neuroprotetoras do fármaco (ver adiante).

Apesar de diversos mecanismos terem sido propostos para explicar a ação da fenitoína, o prolongamento da inativação do canal de Na^+ é a explicação mais substancial para seu efeito anticonvulsivante. Essa ação é uma das únicas que ocorrem em concentrações terapêuticas, e as características desse mecanismo são condizentes com a atividade anticonvulsivante.

Absorção, Destino e Eliminação

A fenitoína é absorvida lentamente pelo trato gastrintestinal. A velocidade de absorção varia de um indivíduo para outro, porém as diferenças nas diversas formulações contribuem muito para essa flutuação. A Food and Drug Administration (FDA) dos Estados Unidos determina que as cápsulas de fenitoína sejam rotuladas como "prolongada" ou "imediata" dependendo da velocidade de absorção. Uma cápsula de ação prolongada possui absorção lenta, com pico de concentrações sanguíneas obtidas em 4 a 12 horas. Uma cápsula de ação imediata possui absorção rápida, com picos de concentração ocorrendo em 1,5 a 3 horas. Como a falta de adesão ao tratamento é o principal problema no tratamento com fármacos anticonvulsivantes, algumas vezes é recomendável administrar a dose diária total de fenitoína de uma só vez. A administração uma vez ao dia é inapropriada para suspensões de fenitoína (geralmente utilizada em crianças), pois as concentrações plasmáticas podem alcançar valores tóxicos. A troca de uma forma farmacêutica ou de um fabricante para outro podem levar a concentrações plasmáticas subótimas, em função de diferenças de biodisponibilidade.

A fenitoína administrada por injeção intravenosa pode produzir tromboflebite, arritmias e hipotensão. Esses efeitos adversos são causados em grande parte pelo veículo necessário para solubilizar a fenitoína. Na injeção intramuscular pode haver precipitação da fenitoína no músculo, o que causa dor, além de o fármaco ser pouco absorvido. A fosfenitoína é um análogo hidrossolúvel que pode ser administrado por via intravenosa ou intramuscular; sua administração intramuscular é muito menos dolorosa, e o fármaco é rapidamente absorvido.[35]

A fenitoína apresenta alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas (90%), o que pode ter um papel importante nas interações com fármacos que competem por esses sítios de ligação. É inativada no fígado dando origem ao seu metabólito primário, o derivado paraidroxifenil. A fenitoína pode induzir enzimas metabolizadoras de fármacos, como CYP3A4 e UGT. Após conjugação com o ácido glicurônico, a fenitoína e seus metabólitos são eliminados na urina. A remoção da fenitoína do encéfalo pode ser facilitada pelas glicoproteínas P e MDR, que podem estar induzidas no tecido epiléptico. A fenitoína também é eliminada pelas glândulas salivares, o que pode contribuir para a produção do crescimento (hiperplasia) gengival (ver adiante). Com picos de concentração plasmática observados em 3 a 12 horas, a meia-vida de eliminação da fenitoína (e da fosfenitoína) em geral varia de 6 a 24 horas. Perto da dose eficaz, a fenitoína frequentemente exibe metabolismo de capacidade limitada, pois as enzimas responsáveis por sua biotransformação são facilmente saturáveis. A meia-vida do fármaco pode prolongar-se, e caso as concentrações sanguíneas ultrapassem o limiar de saturação, o rápido acúmulo do fármaco pode aumentar a probabilidade de reações adversas.

Efeitos Adversos

A superdosagem de fenitoína provoca ataxia, nistagmo, falta de coordenação e instabilidade. Esses efeitos podem ser resultado de alterações das células de Purkinje do cerebelo induzidas pela fenitoína (essas alterações também podem ser causadas pela repetição das crises). Outras manifestações de toxicidade da fenitoína incluem sonolência, letargia, diplopia, confusão e (raramente) alucinações. Nas doses usuais, a fenitoína possui poucos efeitos deletérios sobre o sistema cardiovascular; entretanto, em doses intravenosas maciças pode causar colapso cardiovascular, coma irreversível e morte.

A fenitoína promove hiperplasia gengival em aproximadamente 10% a 30% dos pacientes. A hiperplasia gengival em geral é mais grave em crianças, nas quais a incidência pode chegar a 50%. O mecanismo primário responsável por esse efeito adverso é desconhecido. Diversas hipóteses foram propostas envolvendo inflamação, placa bacteriana, presença de dentes ou implantes dentários, fenótipo do fibroblasto gengival, fator de crescimento epitelial, ativação de colagenase, deficiência de ácido fólico, fluxo de Na^+/Ca^{2+} e, talvez, liberação da fenitoína na boca pela saliva.[2] Mais recentemente observou-se que a fenitoína aumenta o fator B de crescimento derivado de plaquetas e seu RNAm de macrófagos que pode ser responsável pela indução da proliferação de fibroblastos gengivais e da angiogênese local.[20] A via do fator transformador de crescimento β, envolvendo Grb1, SOS-RAS-ERK1/2, AP1 e as vias de sinalização de Ca^{2+}, foram implicadas na hiperplasia gengival hereditária e podem ter participação na hiperplasia gengival induzida por fármacos.[13] O resultado é aumento do crescimento celular de fibroblastos, acompanhado de aumento da substância fundamental intersticial.[38] Entre outros fármacos que induzem hiperplasia gengival destacam-se o imunossupressor ciclosporina e os fármacos bloqueadores de canais de Ca^{2+} diidropiridínicos. Uma investigação mais recente observou que todos esses fármacos possuem a capacidade de reduzir a apoptose (morte celular programada), sugerindo que a redução da taxa de perda celular também pode ter relação com a hiperplasia gengival.[24] A Figura 14-6 representa um possível modelo de hiperplasia gengival.

A fenitoína pode, ainda, causar outros efeitos adversos, conforme se encontra resumido na Tabela 14-4. A fenitoína interfere na ativação metabólica das vitaminas D e K e com a absorção de Ca^{2+}. Embora o efeito resultante no metabolismo ósseo seja, em geral, subclínico, foram observados casos de raquitismo e de osteomalácia.[33] Essas condições podem ser evitadas por suplementos contendo vitaminas D ou E.[19,33] A vitamina K modula a síntese de osteocalcina e das proteínas G1a da matriz, que influenciam o metabolismo do Ca^{2+} nos ossos. O risco de malformações congênitas é maior em crianças nascidas de mães que fizeram uso de fenitoína (com frequência em combinação com fenobarbital, carbamazepina ou ácido valproico) durante a gravidez.[18] As anomalias mais comuns são lábio leporino, fenda palatina e doença cardíaca congênita. Esses defeitos no desenvolvimento, além do retardo no desenvolvimento psicomotor, deficiências no crescimento pré- e pós-natal, prejuízo no desempenho intelectual e deformações geniturinárias e esqueléticas são chamados coletivamente de *síndrome fetal pela fenitoína*.[ii] Apesar de nenhum dos anticonvulsivantes bem estudados ser completamente destituído de potencial teratogênico, dados provenientes de estudos em animais sugerem que, dos fármacos mais antigos, a carbamazepina e o fenobarbital seriam os anticonvulsivantes mais seguros para ser utilizados na gravidez.[45]

BARBITÚRICOS

O fenobarbital é um dos anticonvulsivantes disponíveis mais antigos, mais baratos, menos tóxicos e mais eficazes. Por seus efeitos sedativos e a introdução de novos fármacos, o uso do fenobarbital

[ii]Nota da Revisão Científica: Dado que a lista de Denominações Comuns Brasileiras (DCB) da Anvisa fixou a forma *fenitoína* para o fármaco *hidantoína*, a síndrome deve chamar-se portanto *síndrome fetal pela fenitoína* ou *síndrome fetal fenitoínica*. Entretanto, as expressões *síndrome fetal pela hidantoína* ou *síndrome fetal hidantoínica* ainda são usadas no Brasil.

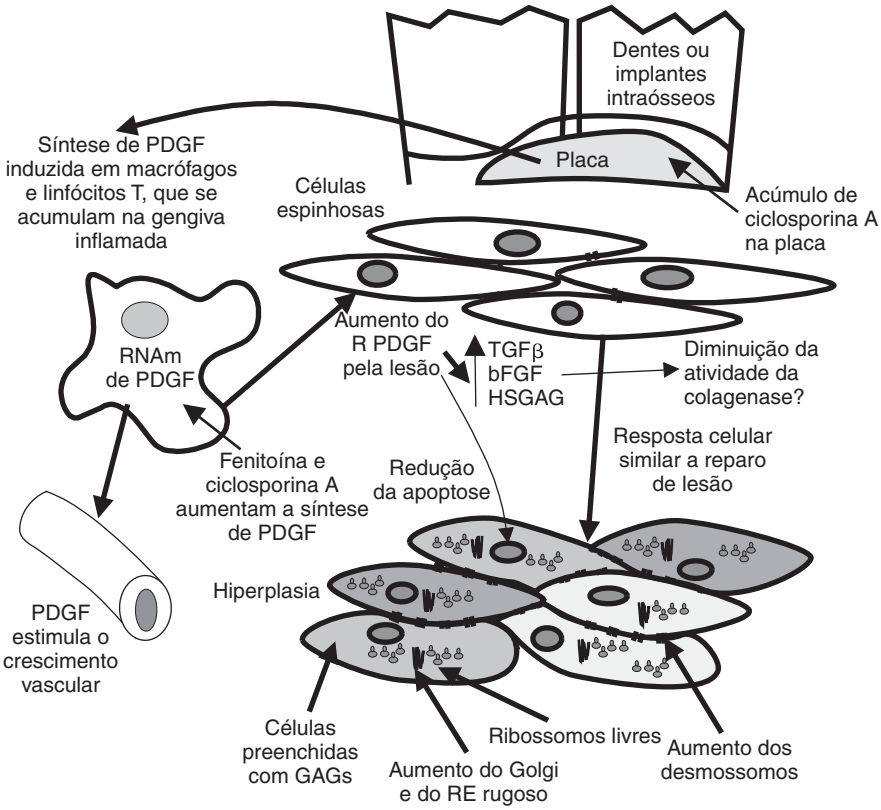


FIGURA **14-6** Efeito da fenitoína e da ciclosporina na hiperplasia gengival. Os fatores predisponentes incluem presença de dentes ou implantes, inflamação e fármacos que induzem o crescimento. A fenitoína aumenta em seis vezes o RNAm do fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth fator*, *PDGF*) em macrófagos reparativos/proliferativos.[38] Acredita-se que o PDGF aumente a angiogênese e o reparo de feridas. Por ação do PDGF em seu receptor (*R*), ocorre indução de aumento de fatores de crescimento fibroblástico, como o fator transformador de crescimento β (*transforming growth fator*-β, *TGF*β) e o fator básico de crescimento de fibroblasto (*basic fibroblast growth fator*, *bFGF*), e produção de glicosaminoglicanos, incluindo o glicosaminoglicano heparan sulfate (*heparan sulfate glycosaminoglycan*, *HSGAG*). As células espinhosas na gengiva preenchem-se com glicosaminoglicanos (*GAGs*), retículo endoplasmático (*RE*) rugoso e ribossomos, e seus desmossomos conjuntivos proliferam (*parte inferior da figura*).

TABELA **14-4**

Reações Adversas Relatadas para Fármacos Anticonvulsivantes

FÁRMACO	REAÇÕES ADVERSAS
Fenitoína e fosfenitoína	Hiperplasia gengival, hirsutismo, anemia megaloblástica, osteomalácia, sedação, ataxia, distúrbios gastrintestinais, alterações comportamentais
Carbamazepina e oxcarbazepina	Sedação, fraqueza, ataxia, diplopia, distúrbios gastrintestinais, *rash* cutâneo, alterações comportamentais, anemia aplástica (raro)
Fenobarbital	Sedação, fraqueza, ataxia, redução da cognição, depressão respiratória, discrasias sanguíneas, anemia megaloblástica, osteomalácia, farmacodependência
Ácido valproico	Sedação, fraqueza, ataxia, distúrbios gastrintestinais, ganho de peso, hepatotoxicidade (especialmente em crianças < 2 anos), espinha bífida se administrado na gravidez, distúrbios visuais, pancreatite, hiperamonemia
Etossuximida	Sedação, fraqueza, distúrbios gastrintestinais, ataxia, alterações comportamentais, lúpus eritematoso (raro)
Diazepam	Sedação, fraqueza, nistagmo, ataxia, farmacodependência, tolerância
Lorazepam	O mesmo que o diazepam
Midazolam	O mesmo que o diazepam
Clorazepato	O mesmo que o diazepam
Clonazepam	O mesmo que o diazepam
Gabapentina	Sedação, fraqueza, ataxia, *rash* cutâneo, tremores
Lamotrigina	Sedação, fraqueza, ataxia, diplopia, *rash* cutâneo, cefaleia, distúrbios gastrintestinais, síndrome de Stevens-Johnson (1% das crianças)
Topiramato	Sedação, fraqueza, ataxia, distúrbios visuais, parestesias, cálculos renais, angina de peito
Tiagabina	Sedação, fraqueza, ataxia, distúrbios gastrintestinais, tremores
Vigabatrina	Sedação, fraqueza, ataxia, reações psicóticas, distúrbios visuais, discrasias sanguíneas
Zonisamida	Sedação, fraqueza, ataxia, distúrbios gastrintestinais, *rashes* cutâneos, síndrome de Stevens-Johnson, acidose tubular renal, cálculos renais
Levetiracetam	Sedação, fraqueza, ataxia, exacerbação de problemas comportamentais, síndrome de abstinência

no tratamento da epilepsia diminuiu. O fenobarbital oferece um espectro apreciável de atividade anticonvulsivante por causa de sua eficácia contra muitas crises tônico-clônicas e parciais.

Outros barbitúricos além do fenobarbital são ocasionalmente utilizados no tratamento da epilepsia. O mefobarbital tem menos efeito sedativo do que o fenobarbital, apesar de suas propriedades anticonvulsivantes resultarem em grande parte de sua conversão metabólica em fenobarbital. A primidona é um desoxibarbitúrico correlato do fenobarbital utilizado em crises generalizadas e parciais, particularmente nas crises refratárias a outros fármacos. O uso da primidona é limitado por causa de suas marcantes propriedades sedativas imediatamente após a administração.

Efeitos Farmacológicos

Os barbitúricos são depressores do SNC e exercem um efeito inibidor marcante sobre a atividade neuronal repetitiva em vias centrais. De modo semelhante à fenitoína, o fenobarbital limita o alastramento dos disparos epilépticos, além de aumentar também o limiar de ativação de focos epilépticos. Como foi discutido no Capítulo 13 (que também trata da farmacologia geral desses fármacos), os barbitúricos aumentam a ligação do GABA a receptores $GABA_A$ pós-sinápticos e aumentam o tempo de abertura dos canais de Cl^- ativados pelo GABA, mas também ativam os canais de Cl^- independentemente do GABA. Outro importante mecanismo antiepiléptico pode ser a inibição dos efeitos excitatórios do glutamato (possivelmente receptores do tipo cainato e α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato [AMPA]). Outros mecanismos parecem ter menor influência. Os barbitúricos bloqueiam o transporte transcelular de Na^+ e de K^+, o que poderia explicar suas propriedades estabilizadoras de membrana. Assim como a fenitoína, os barbitúricos interferem nos canais de Ca^{2+} e inibem a entrada de Ca^{2+} nos terminais pré-sinápticos.

Absorção, Destino e Eliminação

O fenobarbital é completamente, porém, lentamente absorvido no trato gastrintestinal. Cerca de metade do fármaco liga-se a proteínas plasmáticas. Aproximadamente 30% dele são eliminados na urina na forma inalterada e o restante é inativado pelo fígado. O fenobarbital é substrato para diversas isoenzimas do citocromo P450. Conforme discutido no Capítulo 2, o fenobarbital pode também induzir as isoformas CYP2A, CYP2B, CYP3C, CYP3A e CYP6A; a nicotinamida adenina dinucleotídeo citocromo P450 redutase; a UGT[44]; as glicoproteínas P e as proteínas MDR (Cap. 2). A meia-vida plasmática do fenobarbital varia entre 50 e 140 horas. Em função de sua alta meia-vida, as flutuações na concentração plasmática no período de 24 horas são muito pequenas. A primidona é biotransformada em fenobarbital, que pode ser detectado no plasma em aproximadamente 24 a 48 horas e em feniletilmalonamida, que também possui propriedades anticonvulsivantes e pode ser detectada no plasma dentro de 1 a 2 horas, e que tem meia-vida de 10 a 18 horas.

Efeitos Adversos

Os principais efeitos adversos do fenobarbital são discutidos no Capítulo 13. O efeito inicial mais comum do fenobarbital e de outros barbitúricos é a sedação. Entretanto, em crianças e idosos pode ocorrer às vezes uma reação excitatória paradoxal. Em geral, desenvolve-se tolerância ao efeito sedativo. De modo similar à fenitoína, o fenobarbital pode causar anemia megaloblástica e osteomalácia, que tem sido tratada com sucesso com ácido fólico e vitaminas D e K. O fenobarbital parece não ter efeitos teratogênicos, mas quando há uso conjunto de fenobarbital com fenitoína (uma combinação comumente usada), a teratogenicidade parece aumentar.

Os efeitos mais comuns da primidona resultam, principalmente, de suas propriedades depressoras centrais. As complicações incluem sedação, tonturas, ataxia e nistagmo. Podem ocorrer diversas discrasias sanguíneas e *rashes* cutâneos, parecidos aos efeitos descritos para a fenitoína.

CARBAMAZEPINA

A carbamazepina é um derivado iminostilbeno (Fig. 14-4), quimicamente muito assemelhado aos antidepressivos tricíclicos. Ela difere do antidepressivo tricíclico imipramina pela presença de uma dupla ligação no anel central e uma cadeia lateral mais curta; é um importante fármaco anticonvulsivante, altamente eficaz contra crises tônico-clônicas e parciais. Ela também não produz os efeitos adversos dismórficos comuns à fenitoína (p. ex., hiperplasia gengival, acne, hirsutismo). Como a fenitoína, é indicada no tratamento da nevralgia do trigêmeo, tendo sido o fármaco mais utilizado nesse distúrbio. A carbamazepina também é eficaz em outras dores neuropáticas, como a nevralgia glossofaríngea, nevralgia pós-herpética, neuropatia diabética, causalgia e espasmo hemifacial; entretanto, não é um analgésico típico, pois é ineficaz em outros tipos de dor. Conforme discutido no Capítulo 12, a carbamazepina apresenta eficácia ocasional no tratamento ou na profilaxia de transtornos afetivos.

Um análogo ceto da carbamazepina, a oxcarbazepina, possui perfil terapêutico semelhante. Possui menos efeitos adversos do que a carbamazepina e é mais bem tolerada. A oxcarbazepina é um profármaco, que requer redução metabólica para o metabólito 10-hidroxi antes de se tornar ativo. A oxcarbazepina foi aprovada como monoterapia para crises parciais em pacientes com idade superior a 4 anos e como tratamento coadjuvante para crianças entre 2 e 4 anos.

Efeitos Farmacológicos

Em doses que produzem concentrações plasmáticas relevantes, a carbamazepina reduz o disparo neuronal de alta frequência sustentado induzido experimentalmente.[31] Esse efeito, que é semelhante ao da fenitoína, parece decorrer da ligação da carbamazepina a canais de Na^+ inativados, tornando mais lenta a recuperação neuronal após a ativação. Essa ação foi confirmada usando-se técnicas neurofisiológicas, como o clampeamento de voltagem da membrana celular. A carbamazepina reduz também o fluxo de Ca^{2+} e Na^+ através da membrana neuronal. De mesma forma que outros anticonvulsivantes, diversos mecanismos podem contribuir para o seu efeito anticonvulsivante. Contudo, a limitação do disparo neuronal repetitivo sustentado oferece a melhor explicação para as propriedades antiepilépticas do fármaco. Por sua semelhança estrutural com os antidepressivos, podem esperar-se efeitos sobre a função de recaptura de monoaminas, porém esses efeitos, se é que ocorrem, parecem ser de menor importância.

Absorção, Destino e Eliminação

A carbamazepina é absorvida lentamente, atingindo pico de concentração plasmática em 4 a 8 horas. Distribui-se por todo o organismo, sendo que as concentrações mais altas ocorrem no fígado, nos rins e no encéfalo. O fármaco é transportado para fora do encéfalo pelas glicoproteínas P e por proteínas MDR. A carbamazepina é biotransformada pelo citocromo P450 3A4 e pode induzir a CYP3A4 e a UGT, causando interações medicamentosas e redução significativa de sua própria meia-vida, que é de 25 a 65 horas inicialmente e de 12 a 17 horas após a administração de longo prazo. Os inibidores da CYP3A4 (p. ex., eritromicina) podem aumentar a duração da ação da carbamazepina. Pelo menos um metabólito da carbamazepina, o 10,11-epóxido de carbamazepina, possui propriedades anticonvulsivantes e é estável. A carbamazepina é inativada por oxidação e conjugação antes de ser eliminada na urina.

O análogo da carbamazepina, a oxcarbazepina (Fig. 14-4), é rapidamente convertido no metabólito 10-hidroxi, que tem pico de atividade de 3 a 13 horas e meia-vida de 9 horas. A oxcarbazepina é um indutor moderado da CYP3A4 e, assim como a carbamazepina, porém em menor grau, pode acelerar a biotransformação de diversos fármacos, incluindo os contraceptivos orais.

Efeitos Adversos

Os sinais e sintomas mais comuns de superdosagem com a carbamazepina são tontura, diplopia, sonolência, cefaleia, ataxia e fala empastada. A intoxicação aguda com carbamazepina pode precipitar convulsões e exacerbação das crises de ausência e mioclônicas. Foram relatados diversos tipos de atividade motora involuntária em pacientes idosos, além de alucinações. Também foram relatados *rashes* cutâneos. Determinadas populações asiáticas parecem ter um risco aumentado para a síndrome de Stevens-Johnson. A eventual leucopenia em geral é de média intensidade. Outras reações hematológicas à carbamazepina são raras, mas algumas vezes levam ameaça à vida. A anemia aplástica é particularmente preocupante, e já foram descritos casos de agranulocitose.

ÁCIDO VALPROICO

O ácido valproico (ácido dipropilacético), aprovado pela FDA em 1978, é um anticonvulsivante de amplo espectro particularmente eficaz contra crises de ausência, mas também útil no tratamento

de outras formas generalizadas de epilepsia (p. ex., tônico-clônica, mioclônica) e crises parciais. Foi dado enfoque ao ácido valproico por sua estrutura química simples (Fig. 14-3) não relacionada com a dos fármacos anticonvulsivantes tradicionais, e foi o primeiro fármaco eficaz no tratamento das crises de ausência e tônico-clônicas. Também foi aprovado para o tratamento da fase de mania no transtorno bipolar e na dor enxaquecosa.

Efeitos Farmacológicos

Assim como a fenitoína e a carbamazepina, o ácido valproico em doses terapêuticas reduz o disparo neuronal de alta frequência sustentado.[27] O ácido valproico parece ligar-se a um sítio no canal de Na^+ distinto do da fenitoína, mas o resultado final é semelhante. Conforme discutido no caso da fenitoína, a inibição dos canais de Na^+ representa uma ação plausível porque o efeito do fármaco é dependente de frequência e de voltagem, tornando-se mais proeminente em taxas crescentes de despolarização neuronal.

Estudos experimentais mostraram que doses supraterapêuticas de ácido valproico aumentam as concentrações cerebrais de GABA por interferência nas enzimas envolvidas com o GABA. O ácido valproico é um modesto inibidor da GABA transaminase, a primeira enzima da via catabólica, e um inibidor mais potente da semialdeído succínico desidrogenase, a enzima seguinte da via. O ácido valproico também pode aumentar o GABA cerebral pela estimulação da enzima ácido glutâmico descarboxilase, a principal via de síntese de GABA. Outras pesquisas demonstraram uma associação entre a atividade anticonvulsivante do valproato e a redução do neurotransmissor excitatório aspartato no encéfalo.[27]

O efeito terapêutico do ácido valproico nas crises de ausência provavelmente está associado à sua capacidade de inibir o influxo de Ca^{2+} através dos canais de Ca^{2+} do tipo T. Esse mecanismo é discutido a seguir na seção sobre as succimidas. Além do tratamento de crises epilépticas, o ácido valproico foi aprovado para o tratamento do transtorno bipolar, e sua formulação de liberação prolongada, o divalproato, foi aprovada para a prevenção das cefaleias enxaquecosas.

Absorção, Destino e Eliminação

O ácido valproico é completamente absorvido a partir do trato gastrintestinal e se liga extensivamente a proteínas plasmáticas. A taxa de absorção depende da formulação (cápsulas, comprimidos ou xarope), sendo que os alimentos podem retardar sua absorção. O divalproato de sódio, uma combinação do ácido valproico e seu sal sódico, é fornecido em cápsulas apropriadas para serem abertas e seu conteúdo espalhado sobre alimentos macios. Esse produto é uma forma farmacêutica conveniente para crianças e idosos.

O ácido valproico atravessa membranas e pode ser encontrado no feto, no leite, nos rins e no encéfalo, além de acumular-se em ossos em crescimento. Acredita-se que penetre no encéfalo por meio de processos saturáveis, sendo que suas concentrações cerebrais podem ser aumentadas pelo bloqueio da proteína MDR com probenecida. Após oxidação e conjugação complexas, o ácido valproico é eliminado na urina com 10 ou mais metabólitos. Ele inibe sua própria biotransformação e a de outros fármacos, como o fenobarbital. Esse efeito pode contribuir para o acúmulo do fármaco e para as interações medicamentosas. O ácido valproico inibe a biotransformação de alguns substratos biotransformados pela CYP2C9 e UGT. Embora ainda não amplamente reconhecido, dados experimentais sugerem que o ácido valproico pode induzir a CYP3A4 e as glicoproteínas MDR.[4] Sua meia-vida é de aproximadamente 5 a 20 horas, com pico de concentração sanguínea em 1 a 4 horas.

Efeitos Adversos

As manifestações mais comuns da toxicidade do ácido valproico são alterações do apetite, indigestão, acidez em queimação, náuseas e alteração de peso. As reações gastrintestinais em geral são temporárias. Tremores também são um efeito adverso comum, especialmente em doses mais altas. O ácido valproico pode causar disfunção hepática fatal, sendo as crianças particularmente suscetíveis. A probabilidade de ocorrência desse efeito aparentemente idiossincrático diminui com a idade, sendo mais comum em crianças abaixo de 2 anos e rara após os 10 anos. A hepatotoxicidade irreversível parece ser causada por um metabólito tóxico (ácido 2-n-propil-4-pentenoico). Como sua produção é sabidamente aumentada por anticonvulsivantes indutores enzimáticos, o risco de lesão hepática em pacientes sob tratamento de combinações de ácido valproico com esses anticonvulsivantes é maior. É mais comum que o ácido valproico possa causar uma hepatotoxicidade reversível, dose-dependente.

Outro efeito tóxico grave associado ao ácido valproico é a pancreatite, que pode representar ameaça à vida, podendo ocorrer em crianças ou em adultos e ter um curso rápido. Essa reação pode ocorrer a qualquer tempo enquanto se estiver fazendo uso da medicação. Os sinais incluem dor abdominal, náuseas, vômitos ou anorexia. Caso seja estabelecido o diagnóstico de pancreatite, o uso do fármaco deve ser suspenso. É rara a ocorrência de outros efeitos adversos graves, como toxicidade neurológica e hematológica. Doses altas de ácido valproico podem causar distúrbios plaquetários, que podem levar a ferimentos da pele, e ocasionalmente, sangramento gengival. Entretanto, a disfunção plaquetária em geral não é grave, e o paciente permanece assintomático. O ácido valproico está associado a defeitos do tubo neural e seu uso durante a gestação aumenta significativamente o risco de espinha bífida. Os levantamentos realizados destacam que o risco de teratogenicidade com o ácido valproico é maior do que com outros anticonvusivantes.[47]

SUCCINIMIDAS

A etossuximida é um importante fármaco para o tratamento das crises de ausência. O uso das succinimidas correlatas (messuximida, fensuximida) é restrito aos pacientes refratários à etossuximida, pois esses agentes são menos eficazes, ou mais tóxicos, ou ambos. Outro agente, a trimetadiona, uma oxazolidinadiona, também já foi utilizada nas crises de ausência, mas na atualidade seu uso é raro por causa da sua toxicidade.

Efeitos Farmacológicos

A etossuximida impede as crises de ausência em aproximadamente 50% dos pacientes e reduz sua frequência em outros 40% a 45%. O mecanismo de ação da etossuximida não está completamente estabelecido, mas sua administração leva a uma inibição dose-dependente das correntes de Ca^{2+} de baixo limiar conduzidas pelos canais de Ca^{2+} tipo-T.[7] As correntes de Ca^{2+} de baixo limiar são um fator importante no comportamento oscilatório dos neurônios talâmicos. Sabe-se que o tálamo tem papel importante na geração de ritmos espícula-onda de 3 Hz que caracterizam a epilepsia pequeno mal. Esse efeito ocorre em concentrações clínicas e é a melhor explicação já proposta como mecanismo de ação dos fármacos eficazes contra crises de ausência.

Absorção, Destino e Eliminação

As succinimidas são absorvidas no trato gastrintestinal, biotransformadas no fígado (pela CYP3A4) e eliminadas na urina na forma de metabólitos. A meia-vida plasmática da etossuximida é de aproximadamente 30 horas em crianças e de 45 a 60 horas em adultos. A etossuximida atravessa as membranas rapidamente e pode ser detectada no líquido cerebrospinal, no leite, na saliva e em tecidos fetais. Os níveis salivares são um reflexo acurado das concentrações plasmáticas, podendo ser útil para a monitoração dos níveis sanguíneos.

Efeitos Adversos

As succinimidas causam usualmente desconforto gastrintestinal, cefaleia, tontura e *rash* cutâneo. Reações mais graves foram relatadas, porém são raras, especialmente com a etossuximida. Não obstante, recomenda-se a monitoração do hemograma a intervalos não maiores do que mensais, pela possibilidade de ocorrência de depressão da medula óssea, potencialmente fatal. Os pacientes com toxicidade hematopoética podem exibir febre, dor de garganta e coagulopatia denunciada por petéquias orais e cutâneas. A etossuximida é menos teratogênica do que o valproato, sendo seu uso preferível na gestação.[45]

FÁRMACOS QUE AFETAM A TRANSMISSÃO DO ÁCIDO γ-AMINOBUTÍRICO

Os mecanismos GABAérgicos parecem contribuir com a suscetibilidade a crises epilépticas em diversos modelos animais de epilepsia. Pode demonstrar-se comprometimento da função GABAérgica em ratos, camundongos, gerbils[iii] e babuínos geneticamente predispostos a epilepsia. Na espécie humana, apesar de não ter sido demonstrado de forma convincente o comprometimento dos mecanismos GABAérgicos, em pacientes epilépticos as concentrações de GABA no líquido cerebroespinal encontram-se reduzidas; além disso, o tecido encefálico epiléptico removido cirurgicamente exibe diminuição de atividade GABAérgica. Os fármacos que são antagonistas de receptores $GABA_A$ (bicuculina, picrotoxina) são potentes convulsivantes, enquanto os que facilitam os mecanismos GABAérgicos (benzodiazepínicos) são anticonvulsivantes. Foi relatado que o flumazenil, um antagonista do receptor benzodiazepínico, precipita crises epilépticas em pacientes com risco elevado de crises epilépticas ou que estejam fazendo uso de benzodiazepínicos ou antidepressivos tricíclicos,[41] ou ainda que tenham recebido midazolam para tratamento da toxicidade de anestésico local.[53] A observação de ligação anormal do flumazenil pelo exame de imagem PET é utilizada para se detectar o tecido epileptogênico anormal com finalidade de remoção cirúrgica.[23] Os agonistas inversos dos receptores de benzodiazepínicos também podem agir como convulsivantes, pois reduzem a contribuição dos receptores de benzodiazepínicos constitutivamente ativos (ativos sem o agonista). Esse efeito leva a diminuição da condutância do canal de Cl^-, o que provoca despolarização.

Assim como outras vias neurotransmissoras, o sistema do receptor $GABA_A$ possui múltiplos sítios que podem submetê-los a controle farmacológico (Fig. 14-7).[5] Os alvos pré-sinápticos podem ser a síntese, o armazenamento e os mecanismos de liberação do neurotransmissor. Ainda pré-sinapticamente, encontram-se transportadores da recaptura de GABA, autorreceptores e enzimas catabólicas. Alguns neurônios GABAérgicos contêm cotransmissores, como encefalinas ou a substância P. Pós-sinapticamente, encontram-se múltiplas formas do receptor $GABA_A$ (canais iônicos dependentes de ligante). Tais canais podem ser formados por diversas isoformas dos componentes. Até agora, foram identificadas seis isoformas da subunidade α, quatro da β, três da γ, três da ρ e uma das subunidades δ, ε, π e θ. Cada canal iônico é uma mistura de cinco dessas subunidades, sendo que o formato mais predominante é constituído por duas α_1, duas β_2 e uma γ_2. Algumas alterações na composição do canal iônico têm sido observadas no encéfalo de pacientes epilépticos.[6] Foi descrita uma maquinaria pós-sináptica para o controle do número e dos tipos dos receptores, e existem processos pós-sinápticos de segundos mensageiros e de fosforilação do receptor.[29]

Também podem existir relações de cooperatividade entre os receptores GABA e outros tipos de receptores que produzem alterações adaptativas.[5] Alguns desses processos podem ser a base do desenvolvimento de tolerância às ações de alguns fármacos antiepilépticos. Mais ainda, podem encontrar-se proteínas de recaptura de GABA e enzimas metabolizadoras em células da glia e em algumas estruturas perineurais.[5] O GABA também atua por meio dos receptores $GABA_B$ (receptores metabotrópicos, Cap. 13).

Benzodiazepínicos

A maioria dos agonistas benzodiazepínicos possui propriedades anticonvulsivantes. Os perfis farmacológicos desses fármacos e o mecanismo pelos quais facilitam a transmissão GABAérgica são discutidos em detalhes no Capítulo 13. Os principais benzodiazepínicos utilizados clinicamente nos Estados Unidos como anticonvulsivantes são o diazepam, clonazepam, clorazepato, midazolam e o lorazepam. O midazolam, o clonazepam e o lorazepam possuem afinidades maiores pelo receptor benzodiazepínico e podem ser anticonvulsivantes mais eficazes.[37] O diazepam é eficaz em interromper as convulsões contínuas com risco de vida do estado de mal epiléptico e para o tratamento de convulsões induzidas por anestésicos locais. O lorazepam intravenoso (0,1 mg/kg) mostrou-se mais eficaz do que a fenitoína isoladamente (18 mg/kg) no tratamento do estado de mal epiléptico generalizado.[48] Mostrou-se também eficiente no tratamento de uma porcentagem maior de pacientes do que o diazepam. As ações do diazepam podem desenvolver-se lentamente, porém são de maior duração do que o diazepam. Também foi demonstrado que o midazolam intravenoso é eficaz no tratamento do estado de mal epiléptico e na excitotoxicidade por anestésicos locais. O midazolam por via bucal também é eficaz e pode ser administrado mais rápida e convenientemente do que a emulsão retal de diazepam, sendo suas ações observadas mais rapidamente.[1,52] O clonazepam em geral é

[iii]Nota da Revisão Científica: O *gerbil* (*Meriones unguiculatus*) é originário das regiões desérticas da Mongólia e da China, conhecido no Brasil como "esquilo da Mongólia".

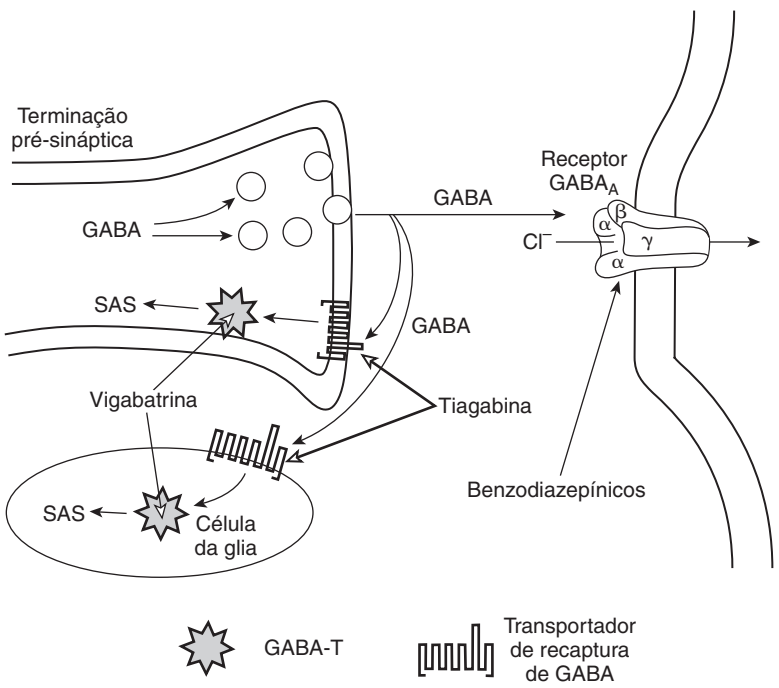


FIGURA **14-7** Sítios de ação propostos para fármacos que atuam na sinapse ácido γ-aminobutírico (*GABA*)-érgica. O GABA inibe o neurônio pós-sináptico por atuação em um receptor ($GABA_A$) no canal de Cl^-. Os benzodiazepínicos atuam pós-sinapticamente facilitando a ação do GABA por interação com um sítio distinto no canal de Cl^-. A ação do GABA pode ser finalizada por recaptura ou catabolismo. O GABA é recapturado em terminações nervosas pré-sinápticas e em células da glia por uma proteína simportadora acionada por Na^+. A tiagabina bloqueia esse transportador de GABA. A GABA α-oxoglutarato transaminase (*GABA-T*) finaliza a ação do GABA pela conversão em semialdeído succínico (*SAS*). A vigabatrina inibe a GABA-T.

eficaz nas crises de ausência e na epilepsia mioclônica da infância, e por vezes em crises parciais complexas e epilepsias reflexas (epilepsia fotossensível). O clorazepato é indicado como tratamento auxiliar no manejo de crises parciais.

De modo similar à fenitoína, os benzodiazepínicos previnem o alastramento da descarga da crise epiléptica, mas possui pouco efeito sobre o disparo neuronal no foco convulsivo. Acredita-se que o efeito anticonvulsivante dos benzodiazepínicos seja exercido por modificação de sistemas mediados pelo GABA, como no caso de seu efeito ansiolítico. Entretanto, diferentes subtipos de receptores $GABA_A$ podem estar envolvidos. Acredita-se que mecanismos $GABA_A$ e $GABA_B$ estejam envolvidos nas crises de ausência.[42]

A absorção, o destino e a eliminação dos benzodiazepínicos são discutidos no Capítulo 13. Não existem diferenças nessas propriedades quando esses fármacos são utilizados como anticonvulsivantes em comparação de quando são utilizados como ansiolíticos. O desmetildiazepam, o principal metabólito do clorazepato e do diazepam, possui propriedades anticonvulsivantes. Embora os benzodiazepínicos sejam auxiliares úteis dos anticonvulsivantes convencionais na profilaxia das crises epilépticas, os pacientes parecem desenvolver tolerância ao efeito antiepiléptico. Os benzodiazepínicos podem ter sua principal utilidade clínica no tratamento de curto prazo, como no caso de troca da medicação anticonvulsivante ou em tratamento de emergência.

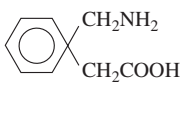
Os previsíveis efeitos adversos são os mesmos que ocorrem com todos os benzodiazepínicos, ou seja, sonolência, tontura, ataxia, nistagmo, disartria e hipotonia. Quando os agentes são utilizados por via intravenosa, a depressão respiratória pode ser um problema. Efeitos adversos graves são muito raros. A administração do clonazepam[iv] ocasionalmente precipita uma variedade de crise diferente da que está sendo tratada. O potencial teratogênico dos benzodiazepínicos é discutido no Capítulo 13. Existem poucas evidências de que o clonazepam seja teratogênico, porém se recomenda que o uso desse composto durante a gestação seja limitado aos casos nos quais a situação clínica justifica o risco.

O nitrazepam, utilizado principalmente como hipnótico, é prescrito em alguns países como anticonvulsivante, particularmente no tratamento dos espasmos infantis (ver neuroesteroides adiante). Nem o nitrazepam nem os 1,5-benzodiazepínicos como o clobazam estão disponíveis nos Estados Unidos. Suas propriedades anticonvulsivantes e seus efeitos adversos são semelhantes aos dos 1,4-benzodiazepínicos.

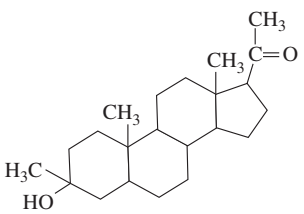
Vigabatrina

O efeito inibitório do GABA pode ser aumentado por outros mecanismos, diferentes da facilitação de sua ação como é próprio dos benzodiazepínicos. A inibição das enzimas responsáveis pelo catabolismo do GABA causa aumento das concentrações cerebrais de GABA.[49] A vigabatrina (γ-vinil GABA) (Fig. 14-8) é um inibidor irreversível da enzima GABA transaminase. A vigabatrina é considerada um anticonvulsivante auxiliar, eficaz na epilepsia refratária a fármacos; é mais eficaz no tratamento de crises parciais simples ou complexas do que em crises generalizadas. O fármaco é rapidamente absorvido pela via oral, atingindo pico de concentração sanguínea em 0,75 a 2 horas e não se liga de forma significativa às proteínas plasmáticas. A vigabatrina não possui metabólitos ativos e é eliminada pelos rins. Sua meia-vida plasmática é de 4 a 7 horas, porém a inibição irreversível da GABA transaminase persiste por diversos dias após o fármaco ser eliminado, prolongando o efeito antiepiléptico. Os efeitos adversos da vigabatrina incluem sedação, fadiga, ganho de peso, amnésia e defeitos do campo visual, que incluem hemicampo ou contrações concêntricas do campo e podem estar relacionados com lesões da retina produzidas por edema. Os defeitos podem ser mais comuns em homens e estão aparentemente relacionados com o total da exposição ao fármaco[15] e persistem após sua retirada. Não é frequente a ocorrência de psicose.

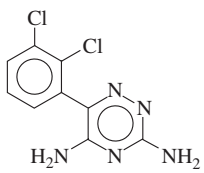
[iv]Nota da Revisão Científica: O clonazepam e o clobazam estão atualmente disponíveis no Brasil.



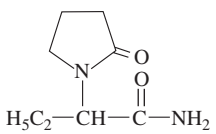
Gabapentina



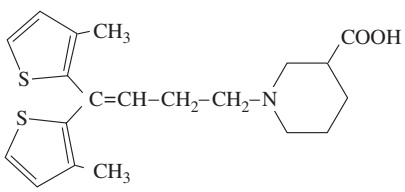
Ganaxolona



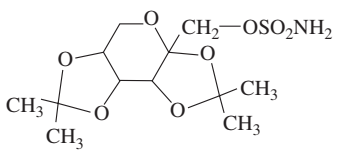
Lamotrigina



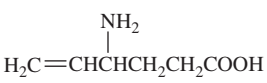
Levetiracetam



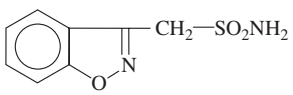
Tiagabina



Topiramato



Vigabatrina



Zonisamida

FIGURA **14-8** Fórmulas estruturais de fármacos antiepilépticos mais recentes.

Tiagabina
A tiagabina (Fig. 14-8), aprovada em 1996 como auxiliar para o tratamento da epilepsia complexa refratária, é um derivado do ácido nipecótico que inibe a recaptura do GABA. A tiagabina é rapidamente absorvida, alcançando pico de concentração sanguínea em 45 minutos. Além sofrer glicuronidação, esse fármaco é biotransformado no fígado pela CYP3A4 e possivelmente pelas CYP1A2, 2C19 e 2D6, formando 5-oxo-metabólitos inativos. A tiagabina possui meia-vida de 7 a 9 horas. Os efeitos adversos incluem vertigem, fadiga, sonolência, náusea, tremor e dificuldade de concentração.

Neuroesteroides
Além de seu sítio receptor para benzodiazepínicos, o complexo receptor $GABA_A$ possui um sítio de ligação separado para moléculas esteroides. Em geral, acredita-se que os hormônios esteroides atuam por meio de proteínas nucleares ligantes de esteroides que modificam a translação do DNA no núcleo da célula. Alguns esteroides, como a alopregnenolona, também atuam nesses receptores de superfície celular facilitando a ação do GABA no receptor $GABA_A$ do canal iônico de Cl^-.

Os espasmos infantis, que apresentam EEG "caótico", é uma condição epiléptica grave que surge no início da vida, refratária à maior parte dos anticonvulsivantes e possui um mau prognóstico. Historicamente, a condição tem sido tratada de modo eficaz com hormônio adrenocorticotrófico. Estudos mais recentes mostraram que a vigabatrina e o neuroesteroide ganaxolona[25] também são eficazes. A ganaxolona (Fig. 14-8) é um derivado da pregnenolona desprovido de atividade hormonal progestacional. Ela exerce atividade anticonvulsivante contra crises parciais complexas, possui um espectro anticonvulsivante que sugere sua utilidade em crises de ausência e apresenta ação anticonvulsivante em um modelo animal de epilepsia catamenial.[36] Acredita-se que atue em determinadas isoformas componentes do receptor $GABA_A$. Outros novos fármacos anticonvulsivantes que estão sendo avaliados no tratamento dos espasmos infantis incluem o topiramato, a lamotrigina e a zonisamida.[54]

OUTROS ANTICONVUSLSIVANTES

Gabapentina e Fármacos Relacionados
A gabapentina (Fig. 14-8) é um análogo do GABA especificamente projetado para atravessar a barreira hematencefálica. É eficaz como fármaco auxiliar em pacientes com crises parciais refratárias. A gabapentina não interage com receptores GABA, nem interfere nos mecanismos de recaptura ou biotransformação desse transmissor. Pode influenciar a síntese ou a liberação do GABA e aumentar as concentrações de GABA em determinadas regiões do cérebro. A gabapentina também se liga a uma subunidade tipo L do canal de Ca^{2+}, a subunidade $\alpha 2\delta$. Em concentrações terapêuticas, o fármaco inibe as correntes despolarizantes (de membrana) mediadas por canais de Ca^{2+} ativados por alta voltagem.[43] Os análogos que se ligam mais firmemente à subunidade $\alpha 2\delta$ parecem ser anticonvulsivantes mais potentes para o tratamento das crises parciais. A gabapentina é ineficaz no tratamento da crise de ausência, mas se mostrou útil no tratamento de quadros de dor crônica, como nevralgia pós-herpética, neuropatia diabética, nevralgia do trigêmeo e na dor associada à esclerose múltipla. A subunidade $\alpha 2\delta$ do canal de Ca^{2+} sofre suprarregulação (*upregulation*) em nervos periféricos com lesão crônica.[30] O fármaco é utilizado por via oral e possui absorção saturável. O aumento das doses não produz aumentos equivalentes na concentração sanguínea. A gabapentina não se liga a proteínas plasmáticas, é quase completamente eliminada pelos rins e possui meia-vida plasmática de 4 a 7 horas. O fármaco em geral é bem tolerado. Os efeitos adversos incluem fadiga, tontura, cefaleia, náuseas e ataxia.

A pregabalina é semelhante à gabapentina, porém tem maior afinidade pela subunidade $\alpha 2\delta$ dos canais iônicos de cálcio e pode ser mais eficaz no tratamento da dor neuropática na qual essas subunidades encontram-se suprarreguladas. Foi aprovada para o tratamento de dor pós-herpética, neuropatia diabética, tratamento auxiliar das crises com início parcial e fibromialgia. As avaliações de seu emprego no tratamento da dor associada à cirurgia oral[16] constataram uma eficácia moderada no alívio da dor. Também foi estudada como tratamento do transtorno da ansiedade generalizada.

Agentes GABAmiméticos
Os fármacos que eficientemente mimetizam o GABA no SNC incluem a progabida, um agonista GABA disponível na Europa. A progabida é eficaz em modelos de roedores e em algumas formas humanas de epilepsia, mas pode causar efeitos adversos graves. A despeito de sua toxicidade, a progabida tem sido utilizada no tratamento de crises parciais simples e complexas e de convulsões generalizadas tônico-clônicas, atônicas e mioclônicas em pacientes refratários a outros anticonvulsivantes. Os agonistas de GABA em geral carecem de especificidade, e teoricamente poderiam causar infrarregulação (*downregulation*) do receptor GABA.

Felbamato
Em 1993, a FDA aprovou o felbamato, um derivado do meprobamato, para uso no tratamento de crises parciais refratárias e como terapia coadjuvante em crianças para crises epilépticas associadas à síndrome de Lennox-Gastaut, uma doença resistente à maioria dos fármacos antiepilépticos. Pouco depois, estabeleceu-se relação entre felbamato e desenvolvimento de anemia aplástica e falência hepática aguda, e um aconselhamento da FDA fez recomendação contra seu uso, exceto nos casos em que a retirada ou a falta do fármaco representava um grave risco para o paciente.

Lamotrigina
A lamotrigina (Fig. 14-8) é um derivado feniltriazínico que inibe o influxo de Na^+ em neurônios de disparo rápido. Também foi demonstrado que o fármaco inibe a liberação de glutamato em córtex de rato.[49] A lamotrigina exerce efeitos anticonvulsivantes em diversos modelos experimentais de epilepsia e em pacientes com crises parciais e convulsões tônico-clônicas generalizadas. O fármaco foi, ainda, aprovado para o tratamento da fase de mania do transtorno bipolar; é utilizado por via oral e bem absorvido no trato gastrintestinal. A meia-vida plasmática é de quase 24 horas, mas a indução das enzimas microssômicas hepáticas por fármacos como fenobarbital, fenitoína e carbamazepina pode diminuir sua meia-vida para quase 12 horas. Pelo contrário, o ácido valproico pode aumentar a meia-vida da lamotrigina para até 60 horas pela inibição de sua biotransformação. A lamotrigina possui, em geral, efeitos adversos leves, incluindo ataxia, tontura, diplopia e *rash* cutâneo. Foi relatada a ocorrência da síndrome de Stevens-Johnson em 0,8% a 2% das crianças pequenas que fazem uso do fármaco.[9] O fármaco está aprovado para o tratamento da síndrome de Lennox-Gastaut em crianças acima de 2 anos. A lamotrigina liga-se à melanina e pode acumular-se nos olhos e em outros tecidos que contêm melanina. Não foram relatadas consequências adversas desta ligação.

Inibidores da Anidrase Carbônica
A acetazolamida e outros inibidores da anidrase carbônica são eficazes principalmente contra as crises de ausência, mas são também úteis no controle das crises epilépticas que tendem a recorrer em um período específico do ciclo menstrual (epilepsia catamenial). No entanto, ocorre rapidamente o desenvolvimento de tolerância, de modo que os inibidores da anidrase carbônica são utilizados fundamentalmente como agentes coadjuvantes. Os efeitos diuréticos e natriuréticos da acetazolamida são bem conhecidos. Em função da inibição da anidrase carbônica (localizada nas células da glia), pode ocorrer acúmulo de dióxido de carbono no cérebro e consequente diminuição do Na^+ intracelular e aumento do K^+ intracelular. Esses deslocamentos iônicos acarretam hiperpolarização neuronal e diminuição da excitabilidade, eventos tidos como responsáveis pelo bloqueio do alastramento da descarga epiléptica.

Topiramato
O topiramato (Fig. 14-8) é um anticonvulsivante de amplo espectro atualmente aprovado para tratamento das crises epilépticas de

início parcial, em monoterapia das convulsões tônico-clônicas, da síndrome de Lennox-Gastaut e na profilaxia de cefaleias enxaquecosas. O fármaco exerce múltiplas ações, incluindo bloqueio frequência-dependente de canais de Na^+, potenciação da atividade GABAérgica similar aos benzodiazepínicos, e inibição de receptores cainato do glutamato. A absorção após ingestão oral é rápida; sua meia-vida de eliminação de aproximadamente 20 horas permite a administração duas vezes ao dia. O topiramato pode inibir especificamente a CYP2C19.[11] Relata-se que o fármaco é mais eficaz que diversos anticonvulsivantes mais recentes, porém seu espectro mais amplo de efeitos adversos provavelmente explica as doses utilizadas em sua avaliação, em vez das doses minimamente eficazes. O efeito colateral adverso mais comum é depressão do SNC. O topiramato pode comprometer as funções da memória de curto prazo.

Zonisamida

A zonisamida (Fig. 14-8), estruturalmente relacionada com as sulfonamidas, foi desenvolvida no Japão e atualmente está disponível nos Estados Unidos. Sua absorção é completa, com pico de concentração ocorrendo em 4 a 6 horas. Sendo principalmente biotransformada pela CYP3A4, as concentrações sanguíneas podem variar caso haja associação concomitante de fármacos antiepilépticos indutores enzimáticos. A zonisamida pode atuar por múltiplos mecanismos, incluindo bloqueio de canais de Na^+ e de Ca^{2+} do tipo T; o fármaco liga-se ao canal $GABA_A$, mas não altera as correntes de Cl^-. A zonisamida facilita a transmissão dopaminérgica e serotoninérgica. O fármaco também é um fraco inibidor da anidrase carbônica. A zonisamida foi estudada como terapia coadjuvante para o tratamento das crises de início parcial e apresentou resultados favoráveis. Sendo uma sulfonamida, pode produzir numerosas reações alérgicas em pacientes sensíveis a essa classe de fármacos. Essas reações incluem *rashes* cutâneos (síndrome de Stevens-Johnson), necrólise epidérmica e agranulocitose. A incidência desses eventos é muito baixa. Outros efeitos adversos incomuns incluem a propensão para acidificação renal[21] e cálculos renais e, raramente, desidratação e hipertermia em crianças em clima quente.

Levetiracetam

O levetiracetam (Fig. 14-8) é um derivado pirrolidínico rapidamente absorvido após administração oral (1 hora para alcançar o pico); sua ligação a proteínas plasmáticas é inferior a 10%. O estado de equilíbrio é atingido em dois dias com administração duas vezes ao dia. Sua meia-vida é de quase 7 horas; a biotransformação ocorre por uma via não dependente do citocromo P450 e a eliminação é renal. O fármaco possui um perfil anticonvulsivante único, sendo eficaz em alguns testes preditivos de eficácia em crises parciais, porém não em outros testes. Seu mecanismo é desconhecido, mas sabe-se que no encéfalo ele se liga de forma estereosseletiva a uma proteína da membrana plasmática sináptica (SV2) funcionalmente importante. O levetiracetam foi avaliado como terapia coadjuvante em crises epilépticas de início parcial em adultos, e mostrou reduzir as crises de forma dose-dependente. Foi também aprovado para tratamento da epilepsia mioclônica. Os efeitos adversos típicos incluem sonolência e fadiga, dificuldades de coordenação e exacerbação de problemas comportamentais. A maior parte dos efeitos adversos foi relatada no primeiro mês do tratamento. O término da administração desse fármaco deve ser feito de forma gradual, para evitar a ocorrência de reações de abstinência. As interações medicamentosas com esse agente são aparentemente mínimas.

Sais de Magnésio

Apesar de não ser utilizado no tratamento da epilepsia, o sulfato de magnésio é empregado na prevenção ou no controle das convulsões da eclâmpsia e na pré-eclâmpsia grave da gravidez. O fármaco atua no SNC diminuindo a excitabilidade e reduz a atividade na junção neuromuscular, porém seu mecanismo de ação não está bem definido. Além disso, o magnésio reduz a atividade da musculatura lisa e cardíaca, e reduz a pressão sanguínea, o que é benéfico na eclâmpsia e na pré-eclâmpsia.

Fármacos Experimentais

Apesar de muitas crises epilépticas poderem ser controladas com fármacos anticonvulsivantes, aproximadamente 20% permanecem resistentes ao tratamento. Reconhecendo essa necessidade, a Área da Epilepsia do National Institute of Neurological Disorders and Stroke deu início a ensaios clínicos de diversos fármacos em 1968, incluindo fármacos já aprovados para outros usos nos Estados Unidos. Como resultado desses esforços, a carbamazepina, o clonazepam, o ácido valproico e o clorazepato foram disponibilizados entre 1974 e 1981. Com apoio governamental, industrial e acadêmico para a pesquisa sobre fármacos anticonvulsivantes, criou-se um programa governamental formal, o National Anticonvulsant Drug Development Program and Antiepileptic Screening Project, que introduziu uma série de fármacos com potencial anticonvulsivante. Muitas novas oportunidades de intervenção foram reveladas com base em avanços significativos na compreensão da síntese e da regulação de receptores, de canais iônicos, dos mecanismos de eliminação dos fármacos e outros componentes das células.

Uma abordagem envolve os mecanismos neuronais excitatórios. Demonstraram-se padrões de distribuição anormal dos receptores para aminoácidos excitatórios no hipocampo e no giro para-hipocampal de seres humanos com epilepsia do lobo temporal. Uma nova estratégia anticonvulsivante é diminuir a atividade de vias envolvidas com neurotransmissores excitatórios. Existem evidências de que os anticonvulsivantes clássicos podem ter esse tipo de ação. A fenitoína, a carbamazepina, os benzodiazepínicos e a lamotrigina podem diminuir a liberação sináptica de aminoácidos excitatórios.

Existem diversos antagonistas de aminoácidos excitatórios. Sua variedade deriva não só da existência de antagonistas competitivos e não competitivos, mas também pela existência de receptores metabotrópicos de glutamato (que modulam segundos mensageiros intracelulares) e de três importantes classes de receptores ionotrópicos controlados por glutamato (N-metil-D-aspartato [NMDA], cainato e AMPA). Todos esses receptores são estimulados por glutamato, mas podem ser diferenciados conforme seus agonistas e antagonistas preferidos. Os derivados do ácido fosfônico, o ácido 2-amino-5-fosfonovalérico (AP5) e o ácido 2-amino-7-fosfonoeptanóico (AP7), são antagonistas competitivos do receptor NMDA e são anticonvulsivantes potentes em modelos experimentais de epilepsia. Como o AP5 e o AP7 não atravessam a barreira hematoencefálica, seus respectivos derivados foram desenvolvidos para penetrar no SNC com mais eficiência. Os efeitos adversos (comprometimento de aprendizado e memória, alterações comportamentais) podem limitar o uso desses compostos. Os antagonistas NMDA não competitivos (p. ex., fenciclidina) são anticonvulsivantes eficazes, porém seus efeitos adversos (alucinações, ataxia, percepção sensorial alterada, interferência na memória e distúrbios comportamentais) são relevantes.

Apesar desses problemas, os antagonistas NMDA são eficazes na prevenção do desenvolvimento das crises por *kindling*. O efeito excitotóxico do glutamato é bem conhecido, e dados da literatura sugerem que o óxido nítrico, um autacoide local altamente reativo, possa ser o agente responsável pela morte celular induzida pelo glutamato. O efeito excitotóxico pode ter um papel importante na epilepsia. Encontram-se em fase de estudos antagonistas seletivos do receptor AMPA (Talampanel e NS1209) que podem revelar-se úteis como agentes anticonvulsivantes ou antieletrogênicos. Entretanto, a ocorrência de sedação pode ser um obstáculo ao seu uso como fármacos anti-ictogênicos. (Os barbitúricos também possuem efeito sedativo significativo.) Outras abordagens singulares compreendem a retigabina, um facilitador da abertura de canais de potássio; a antiepilepsirina, que aumenta a serotonina extracelular; e a harkoserida, um bloqueador do sítio de glicina insensível à estricnina no complexo do receptor NMDA.

Novas estratégias para tratamento anticonvulsivo podem incluir outros componentes endógenos. Foram investigados: adenosina, inosina, hipoxantina, β-endorfina e outros opioides endógenos, somatostatina, colecistoquinina, neuropeptídeo Y e as prostaglandinas. Abordagens adicionais podem ser sugeridas a partir de estudos de arranjos de genes (*gene array)*, pelos quais detectaram-se alterações na função glial que podem vir a ser alvos no futuro.

TRATAMENTOS NÃO FARMACOLÓGICOS

O tratamento cirúrgico de distúrbios convulsivos é possível quando o foco é localizado e se encontra em tecido cerebral não essencial. A remoção de tecido cerebral mal cicatrizado e funcionando de forma anormal pode produzir a "cura". Esse procedimento tem sido realizado com crescente sucesso pela disponibilidade de técnicas diagnósticas de imagem mais desenvolvidas, como a 2-[^{18}F]fluoro-2-desoxi-D-glicose e o [^{11}C]-flumazenil acoplados ao EEG.

Um método não farmacológico de tratamento das crises epilépticas foi fruto de estudos mostrando que a estimulação do nervo vago (por geradores de pulsos implantados) bloqueia as crises experimentalmente induzidas, e atualmente essa técnica está disponível comercialmente.[51] A estimulação vagal possui implicações óbvias em relação aos fármacos colinérgicos.

Outra estratégia para o tratamento da epilepsia da infância é uma dieta cetogênica, que contém alto teor de gorduras e baixo de carboidratos e proteínas. Essa dieta deve ser realizada de forma cuidadosamente controlada, e tem-se mostrado eficaz em alguns pacientes. Estudos de mapeamento genético sugerem que a dieta cetogênica pode estimular mitocôndrias e o metabolismo energético.[3]

USOS TERAPÊUTICOS GERAIS

O objetivo do tratamento anticonvulsivante é obter o controle completo das crises epilépticas com o menor número possível de fármacos e com a dose menos tóxica e mais baixa possível. Aproximadamente 80% de todos os pacientes podem ter remissão das crises se os níveis plasmáticos dos fármacos forem adequadamente monitorados e se os ajustes de doses também forem feitos de forma apropriada. No início do tratamento com fármacos anticonvulsivantes, algumas vezes é preciso fazer alterações frequentes das doses, além de se fazer uma abordagem de tentativa e erro até que as crises respondam a um anticonvulsivante específico. Mesmo depois do controle inicial das crises, a administração contínua de fármacos anticonvulsivantes pode levar ao desenvolvimento de tolerância. A adição de outros anticonvulsivantes impõe reajustes da posologia. O tratamento com fármacos anticonvulsivantes não é estático, rotineiro e completamente previsível, mas sim sujeito a uma variedade de fatores que estão em constante mudança.

As convulsões febris induzidas por febres altas são as crises mais frequentes em crianças. A propensão a essas convulsões pode ter base genética, estar relacionada com doenças particulares (influenza) ou serem causadas pela imaturidade do controle da estimulação do SNC. As crianças com crises febris raramente desenvolvem outros tipos de crises epilépticas ou continuam a apresentar crises. Tem sido utilizado tratamento de curto prazo com diazepam, fenobarbital ou midazolam intranasal. Em alguns pacientes nos quais as crises febris são recorrentes, pode-se prescrever fenobarbital ou diazepam, profilaticamente, como prevenção para o caso de febres futuras. É raro que os pacientes venham a necessitar de tratamento de longo prazo continuado com fenobarbital ou ácido valproico.

Apesar de as medicações anticonvulsivantes terem potencial tóxico substancial, as crises sem controle também encerram riscos importantes. A repetição das crises pode levar a perda de memória e de funções mentais. Para alguns dos anticonvulsivantes mais recentes que facilitam GABA ou que inibem a função de aminoácidos excitatórios, existe o potencial de um maior comprometimento da memória induzido pelo fármaco.

Os anticonvulsivantes podem ser valiosos no tratamento de pacientes com diversos problemas de dor crônica. A dor neuropática resulta de anormalidades na condução da fibra nervosa, como a nevralgia, a causalgia e a dor fantasma. As ações benéficas dos anticonvulsivantes pode estar relacionada com o bloqueio de canais de Na^+ e de Ca^{2+}, ativação da transmissão GABAérgica, e inibição de receptores NMDA e outros receptores de glutamato. Os agentes que se mostraram eficazes nesas condições incluem carbamazepina, fenitoína, valproato de sódio, gabapentina e clonazepam.[9]

Os anticonvulsivantes tradicionais (carbamazepina e ácido valproico) e os "estabilizadores do humor" (uma expressão utilizada em psiquiatria para alguns novos anticonvulsivantes) são algumas vezes coadjuvantes valiosos no tratamento da fase de mania do transtorno bipolar. Outros fármacos anticonvulsivantes também podem ser úteis; no entanto, em um estudo o uso da gabapentina como coadjuvante não foi mais eficaz do que o placebo.[32]

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Os dentistas devem esperar alguma vez confrontar-se com um paciente em convulsão no consultório. Será de extrema valia se um plano de emergência tiver sido previamente desenvolvido e praticado antes de se lidar clinicamente com uma convulsão. Uma das melhores formas de lidar com as crises epilépticas é a prevenção. As consultas devem ser planejadas para os horários em que o paciente possui alta concentração sanguínea de medicação anticonvulsivante. O dentista deve verificar se o paciente fez uso de sua medicação antes da consulta. Deve-se ter cuidado com as doses do anestésico local e evitar as injeções intravasculares acidentais, sendo importante a prática da aspiração antes da administração. No caso de as convulsões serem do tipo reflexo, é importante evitar os estímulos desencadeantes. O dentista deve perguntar ao paciente se ele sabe de algum estímulo desencadeante. Finalmente, estar atento ao medo e à apreensão do paciente pode limitar o risco de início de uma crise.

Alguns pacientes percebem o início da atividade convulsiva na forma de aura. Se um paciente relatar uma aura, o dentista deve preparar-se para a ocorrência de uma convulsão, com a retirada de todos os instrumentos da boca do paciente e de bandejas e outros objetos que possam machucá-lo, e colocá-lo em posição supina. Se não houver convulsão, o paciente deve determinar quando recomeçar o trabalho; caso contrário, o dentista deve protegê-lo de ferimentos e de quedas. Não se deve tentar abrir a boca do paciente durante uma crise tônico-clônica, já que mais lesões podem ser geradas. As convulsões geralmente cessam em 2 a 5 minutos, após as quais o paciente fica desorientado ou adormece por 30 minutos ou mais. Se o paciente estiver roncando ou parecer ter alguma obstrução das vias aéreas, a cabeça, o pescoço e o queixo devem ser posicionados para garantir a desobstrução das vias aéreas.

No caso de ocorrer uma segunda crise, pode estar ocorrendo o mal de estado epiléptico (*status epilepticus*). As crises induzidas por superdosagem de anestésicos locais tendem a ser prolongadas e podem necessitar de tratamento anticonvulsivo. Experimentos em animais sugerem que os benzodiazepínicos e o fenobarbital são altamente eficazes no tratamento das convulsões induzidas pelos anestésicos locais, enquanto a carbamazepina, a fenitoína e o valproato podem aumentar a atividade convulsiva.[39] No caso de recorrência ou prolongamento da crise, ou se a respiração estiver comprometida, deve-se chamar os serviços de emergência médica. Os pacientes podem necessitar de cuidado de suporte após a convulsão, o que inclui tratamento de qualquer ferimento que possa ter ocorrido e lidar com a incontinência.

Na maior parte dos casos, as convulsões são rápidas e autolimitadas. Entretanto, ocasionalmente pode ser necessária a farmacoterapia. Parte do plano de emergência de um dentista deve incluir um carrinho de emergência apropriadamente abastecido e pessoal treinado no uso dos medicamentos. O ideal é administrar a medicação anticonvulsivantes por via intravenosa, mas no consultório dentário nem sempre isso é possível. Nos Estados Unidos existe a disponibilidade de uma forma de diazepam em gel retal[v] que produz concentrações sanguíneas anticonvulsivan-

[v]Nota da Revisão Científica: Não disponível atualmente no Brasil. Entretanto, a solução comercial de diazepam para uso intravenoso pode ser administrada por via retal na dose de aproximadamente 0,5 mg/kg, usando seringa descartável de 3 ou 5 mL. O aplicador pode ser a própria capa de proteção de uma agulha descartável, mais bem ajustado se o canhão da agulha descartável for mantido em posição e a parte metálica quebrada. (Kok F *et al.*, Pediat [S.Paulo] 5:300–304, 1983).

tes em aproximadamente 15 minutos. Esse produto foi formulado para o uso doméstico por pessoas leigas no tratamento de emergências convulsivas e simplificar o tratamento de emergência no caso de indisponibilidade de uma via intravenosa. A desvantagem dessa técnica é que muitos indivíduos se sentem desconfortáveis com a via de administração. O midazolam mostrou-se eficaz no tratamento das crises do estado de mal epiléptico e pode ser administrado pela via intravenosa, intramuscular, intranasal ou intrabucal.[52] O controle das convulsões é quase imediato no caso da administração intravenosa. A via bucal seria natural no consultório odontológico.

Como o diazepam e o midazolam possuem durações de ação relativamente curtas, o controle sustentado das crises em hospital pode requerer o uso de um agente de longa duração, como lorazepam, fenitoína ou fenobarbital. Uma dose de fosfenitoína equivalente a 15–20 mg/kg de fenitoína é mais bem tolerada e pode ser eficaz em 10 a 60 minutos após injeção intramuscular no glúteo máximo.[35] O volume de fosfenitoína para atingir essa dose varia de 20 a 40 mL, que devem ser divididos em volumes menores e administrados bilateralmente. Deve-se tomar cuidado para evitar injeções no nervo ciático ou em vasos glúteos inferiores.

Conforme descrito neste capítulo, os pacientes que fazem uso de anticonvulsivantes estão sujeitos a diversos efeitos adversos. Devem observar-se os efeitos adversos comuns ou significativos pertinentes à prática do dia a dia da prática odontológica. A maior parte dos anticonvulsivantes produz algum grau de depressão do SNC. O clínico deve estar atento a respeito dos efeitos de adição com outros depressores centrais, como anestésicos locais e gerais, ansiolíticos, antidepressivos e analgésicos opioides. Alguns agentes mais recentes podem interferir na memória. Os pacientes devem receber instruções a respeito do tratamento por escrito, as quais também devem ser fornecidas para os responsáveis. Embora raras, as discrasias sanguíneas são efeitos adversos graves observados com a maior parte dos agentes anticonvulsivantes, o que pode aumentar a suscetibilidade a infecções. A anemia aplástica pode manifestar-se na forma de aumento de sangramentos gengivais, ao passo que a agranulocitose pode ser identificada por faringite ou lesões da mucosa oral. O fato de alguns anticonvulsivantes alterarem o metabolismo mineral deve ser levado em consideração no caso de surgimento de anomalias do desenvolvimento dentário ou perda óssea pronunciada. Alguns anticonvulsivantes são teratogênicos; os defeitos produzidos podem envolver estruturas da face e orais. Nos Estados Unidos os profissionais de saúde devem estar alerta para novos efeitos adversos relacionados com os fármacos e relatá-los ao programa de Farmacovigilância (*Medwatch*) da FDA.[vi]

Diversos efeitos adversos específicos para agentes anticonvulsivantes individuais são clinicamente relevantes para a Odontologia. A hiperplasia gengival induzida pela fenitoína é um exemplo bem conhecido. A hiperplasia ocorre com mais frequência na região mandibular anterior, especialmente no caso de "respiradores bucais", desenvolvendo-se principalmente nas papilas interdentais entre os incisivos. As áreas edêntulas da mucosa alveolar não desenvolvem hipertrofia ou desenvolvem em menor extensão do que outras áreas. A hiperplasia induzida pela fenitoína pode ocultar parcial ou totalmente as coroas dentárias, o que dificulta a mastigação e a higiene oral, é esteticamente desagradável e necessita de ressecção periódica. A velocidade de desenvolvimento da hiperplasia gengival pode diminuir com higiene oral apropriada.

Existem evidências consideráveis de que o uso da fenitoína para aumentar a cicatrização de um ferimento permanece uma promessa.[46] Existe interesse na aplicação dos modernos conhecimentos a respeito dos fatores de crescimento no auxílio do tratamento da periodontite e de outros ferimentos orais. Como a fenitoína é amplamente disponível e barata, pode ser útil em alguns casos. Claramente, são necessárias pesquisas nessa área.

Os anticonvulsivantes podem aumentar a atividade de enzimas microssômicas hepáticas, e, portanto, reduzir a concentração san-

[vi] Nota da Revisão Científica: Assim também no Brasil está disponível no *site* da Anvisa (Agência Nacional de Vigilância Sanitária: http://portal.anvisa.gov.br/), na seção de Farmacovigilância, um formulário (formato PDF) destinado a profissionais de saúde para notificações de reações adversas a fármacos.

ANTICONVULSIVANTES

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Hidantoínas	
Etotoína[i]	
Fosfenitoína[i]	
Mefenitoína[i]	
Fenitoína	Epelin, Fenital, Hidantal
Barbitúricos	
Fenobarbital	Barbitron, Edhanol, Fenocris, Gardenal
Mefobarbital[i]	
Primidona[†]	Primidon
Succinimidas	
Etossuximida[i]	
Metsuximida[i]	
Fensuximida[i]	
Oxazolidinadionas	
Parametadiona[i]	
Trimetadiona[i]	
Benzodiazepínicos	
Clobazam	Frisium, Urbanil
Clonazepam	Clonotril, Clopam, Rivotril, Clonazepax
Clorazepato[i]	
Diazepam	Ansilive, Calmociteno, Dienpax, Valium
Midazolam	Dormire, Dormium, Dormonid, Midadorm
Nitrazepam	Nitrapan, Sonebon
Lorazepam	Lorax, Lorazefast, Max Pax, Mesmerin
Outros	
Acetazolamida	Diamox
Carbamazepina	Convulsan, Tegretard, Tegretol, Carbamaz
Felbamato[‡,i]	
Gabapentina	Gamibetal, Neurontin
Pregabalina[i]	
Lamotrigina	Lamictal, Lamitor, Neural
Levetiracetam[i]	
Oxcarbazepina	Alzepinol, Oleptal, Oxcarb, Trileptal
Tiagabina[i]	
Topiramato	Topamax, Toptil
Ácido valproico	Epilenil, Depakene, Depakote[§], Torval, Valpakine
Vigabatrina	Sabril
Zonisamida[i]	
Fenacemida[i]	

[i] Nota da Revisão Científica: Não disponível atualmente no Brasil.
[†] Não é um barbitúrico verdadeiro.
[‡] Uso restrito.
[§] Divalproato, um composto estável do ácido valproico e valproato de sódio.

guínea de outros fármacos biotransformados pelo mesmo sistema enzimático. De relevância para a Odontologia, destaca-se o efeito de indução enzimática sobre antibióticos (p. ex., tetraciclina) e outros agentes (midazolam, triazolam) utilizados na prática clínica. Fármacos que inibem a CYP3A4 (p. ex., eritromicina) podem causar aumentos inesperados dos níveis de fármacos anticonvulsivantes e da potencial toxicidade. Os anticonvulsivantes que induzem as enzimas microssômicas podem reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. O ácido valproico pode inibir a biotransformação de fármacos pela CYP3A4. Como esse fármaco também pode inibir a agregação plaquetária, é importante aumentar o monitoramento de pacientes que fazem uso de aspirina ou de fármacos anti-inflamatórios não esteroides.

Alguns efeitos de curto prazo envolvem diretamente a boca. Foram relatados distúrbios de paladar induzidos pela carbamazepina, que aparentemente desaparecem com o tempo.[14] Também houve relatos de xerostomia. Sabe-se que a primidona causa o incomum efeito adverso de dor gengival localizada. Essa resposta tem levado pacientes e dentistas a assumirem erroneamente que a dor é de origem patológica em vez de farmacológica. Há relatos de que o clonazepam produz hipersalivação em alguns pacientes. Uma história médica completa é essencial para o tratamento dentário apropriado.

Com frequência, recomenda-se que o paciente com epilepsia seja tratado de modo cauteloso para reduzir o impacto emocional e, assim, ajudar a prevenir a precipitação de uma convulsão. Exceto quando as crises não estão bem controladas, os indivíduos com epilepsia não precisam ser tratados de forma diferente do que os outros pacientes. Em função do estigma associado à epilepsia, tais pacientes podem relutar em revelar sua doença. A presença de um distúrbio epiléptico só pode ser determinada por um clínico que esteja alerta para os discretos indícios denunciados pelos efeitos adversos dos anticonvulsivantes e pelo questionamento cuidadoso do paciente.

Os anticonvulsivantes podem ser utilizados no tratamento de problemas de dor orofacial crônica, como a nevralgia do trigêmeo ou a síndrome da ardência bucal. A carbamazepina tem sido o fármaco de primeira escolha para o tratamento da nevralgia do trigêmeo, mas alguns pacientes também respondem a outros anticonvulsivantes. A síndrome da ardência bucal é atualmente um desafio terapêutico, e pode envolver componentes patológicos e psicológicos. Os tratamentos atuais incluem clonazepam, capsaicina e terapia com antidepressivos.

Finalmente, a saliva constitui uma ferramenta rapidamente disponível e potencialmente útil para o monitoramento das concentrações de alguns fármacos antiepilépticos. Descreveram-se correlações saliva/plasma para carbamazepina, fenobarbital, fenitoína e etossuximida. A estabilidade da amostra para alguns fármacos é alta, permitindo que as amostras sejam enviadas por correio para análise laboratorial, tornando a monitoração de fármacos potencialmente mais rápida e barata.[22]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baysun A, Aydin OF, Atmaca E, et al: A comparison of buccal midazolam and rectal diazepam for the acute treatment of seizures. *Clin Pediatr* 44:771-776, 2005.
2. Brown RS, Beaver WT, Bottomly WK: On the mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Oral Pathol Med* 20:201-209, 1991.
3. Bough KJ, Wetherington J, Hassel B, et al: Mitochondrial biogenesis in the anticonvulsant mechanism of the ketogenic diet. *Ann Neurol* 60:223-235, 2006.
4. Cerveny L, Svecova L, Anzenbacherova E, et al: Valproic acid induces CYP3A4 and MDR1 gene expression by activation of constitutive androstane receptor and pregnane X receptor pathways. *Drug Metab Dispos* 35:1032-1041, 2007.
5. Cherubini E, Conti F: Generating diversity at GABAergic synapses. *Trends Neurosci* 24:155-162, 2001.
6. Coulter DA: Epilepsy-associated plasticity in γ-aminobutyric acid receptor expression, function and inhibitory synaptic properties. *Int Rev Neurobiol* 45:237-252, 2001.
7. Coulter DA, Huguenard JR, Prince DA: Characterization of ethosuximide reduction of low-threshold calcium current in thalamic neurons. *Ann Neurol* 25:582-593, 1989.
8. Cunningham MO, Dhillon A, Wood SJ, et al: Reciprocal modulation of glutamate and GABA release may underlie the anticonvulsant effect of phenytoin. *Neuroscience* 95:343-351, 2000.
9. Devinsky O, Cramer J: Safety and efficacy of standard and new antiepileptic drugs. *Neurology* 55(Suppl 3):S5-S10, 2000.
10. Engel J: A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. Available at: http://www.ilae-epilepsy.org/Visitors/Centre/ctf/overview.cfm.
11. French JA, Gidal BE: Antiepileptic drug interactions. *Epilepsia* 41(Suppl 8):S30-S36, 2000.
12. Genton P: When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 22:75-80, 2000.
13. Hakkinen L, Csiszar A: Hereditary gingival fibromatosis: characteristics and novel putative pathogenic mechanisms. *J Dent Res* 86:25-34, 2007.
14. Halbreich U: Tegretol dependency and diversion of the sense of taste. *Isr Ann Psychiatry Related Disciplines* 12:328-332, 1974.
15. Hardus P, Verduin WM, Englesman M, et al: Visual field loss associated with vigabatrin: quantification and relation to dosage. *Epilepsia* 42:262-267, 2001.
16. Hill CM, Balkenohl M, Thomas DW, et al: Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *Eur J Pain* 5:119-124, 2001.
17. Holtkamp M: The anaesthetic and intensive care of status epilepticus. *Curr Opin Neurol* 20:188-193, 2007.
18. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al: The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 344:1132-1138, 2001.
19. Howe AM, Lipson AH, Sheffield LJ, et al: Prenatal exposure to phenytoin, facial development, and possible role for vitamin K. *Am J Med Genet* 58:238-244, 1995.
20. Iacopino AM, Doxey D, Cutler CW, et al: Phenytoin and cyclosporine A specifically regulate macrophage phenotype and expression of platelet-derived growth factor and interleukin-1 in vitro and in vivo: possible molecular mechanism of drug-induced gingival hyperplasia. *J Periodontol* 68:73-83, 1997.
21. Inoue T, Kira R, Kaku Y, et al: Renal tubular acidosis associated with zonisamide therapy. *Epilepsia* 41:1642-1644, 2000.
22. Jones MD, Ryan M, Miles MV, et al: Stability of salivary concentrations of the newer antiepileptic drugs in the postal system. *Ther Drug Monit* 27:576-579, 2005.
23. Juhasz C, Chugani DC, Muzik O, et al: Relationship of flumazenil and glucose PET abnormalities to neocortical epilepsy surgery outcome. *Neurology* 56:1650-1658, 2001.
24. Kantarci A, Augustin P, Firatli E, et al: Apoptosis in gingival overgrowth tissues. *J Dent Res* 86:888-892, 2007.
25. Kerrigan JF, Shields WD, Nelson TY, et al: Ganaxolone for treating intractable infantile spasms: a multicenter open-label, add-on trial. *Epilepsy Res* 42:133-139, 2000.
26. Kjeldsen MJ, Kyvik KO, Christensen K, et al: Genetic and environmental factors in epilepsy: a population-based study of 11,900 Danish twin pairs. *Epilepsy Res* 44:167-178, 2001.
27. Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ: The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. *Pharmacol Ther* 90:21-34, 2001.
28. Lee TS, Mane S, Eid T, et al: Gene expression in temporal lobe epilepsy is consistent with increased release of glutamate by astrocytes. *Mol Med* 13:1-13, 2007.
29. Lin Y-F, Angelotti TP, Dudek EM, et al: Enhancement of recombinant $\alpha 1\beta 1\gamma 2L$ γ-aminobutyric $acid_A$ receptor whole-cell currents by protein kinase C is mediated through phosphorylation of both β1 and γ2L subunits. *Mol Pharmacol* 50:185-195, 1996.
30. Luo ZD, Chaplan SR, Higuera ES, et al: Upregulation of dorsal root ganglion α2δ calcium channel subunit and its correlation with allodynia in spinal nerve-injured rats. *J Neurosci* 21:1868-1875, 2001.
31. McLean MJ, Macdonald RL: Carbamazepine and 10, 11-epoxycarbamazepine produce use- and voltage-dependent limitation of rapidly firing action potentials of mouse central neurons in cell culture. *J Pharmacol Exp Ther* 238:727-738, 1986.
32. Pande AC, Crockatt JG, Janney CA, et al: Gabapentin in bipolar disorder: a placebo-controlled trial of adjunctive therapy. Gabapentin Bipolar Disorder Study Group. *Bipolar Disord* 2(3 Pt 2):249-255, 2000.
33. Pedrera JD, Canal ML, Carvajal J, et al: Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurement in patients on anticonvulsant therapy. *Eur J Clin Invest* 30:895-899, 2000.
34. Perucca E, French J, Bialer M: Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances. *Lancet Neurol* 6:793-804, 2007.
35. Pryor FM, Gidal B, Ramsay RE, et al: Fosphenytoin: pharmacokinetics and tolerance of intramuscular loading doses. *Epilepsia* 42:245-250, 2001.
36. Reddy DS, Rogawski MA: Enhanced anticonvulsant activity of ganaxolone after neurosteroid withdrawal in a rat model of catamenial epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 294:909-915, 2000.

37. Rey E, Treluyer JM, Pons G: Pharmacokinetic optimization of benzodiazepine therapy for acute seizures: focus on delivery routes. *Clin Pharmacokinet* 36:409-424, 1999.
38. Saito K, Mori S, Iwakura M, et al: Immunohistochemical localization of transforming growth factor β, basic fibroblast growth factor and heparan sulfate glycosaminoglycan in gingival hyperplasia induced by nifedipine and phenytoin. *J Periodont Res* 31:545-555, 1996.
39. Sawaki K, Ohno K, Miyamoto K, et al: Effects of anticonvulsants on local anaesthetic-induced neurotoxicity in rats. *Pharmacol Toxicol* 86:59-62, 2000.
40. Sood S, Chugani HT: Functional neuroimaging in the preoperative evaluation of children with drug-resistant epilepsy. *Childs Nerv Syst* 22:810-820, 2006.
41. Spivey WH: Flumazenil and seizures: analysis of 43 cases. *Clin Ther* 14:292-305, 1992.
42. Staak R, Pape H-C: Contribution of $GABA_A$ and $GABA_B$ receptors to thalamic neuronal activity during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 21:1378-1384, 2001.
43. Stefani A, Spadoni F, Giacomini P, et al: The effects of gabapentin on different ligand- and voltage-gated currents in isolated cortical neurons. *Epilepsy Res* 43:239-248, 2001.
44. Sueyoshi T, Negishi M: Phenobarbital response elements of cytochrome P450 genes and nuclear receptors. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:123-143, 2001.
45. Sullivan FM, McElhatton PR: A comparison of the teratogenic activity of the antiepileptic drugs carbamazepine, clonazepam, ethosuximide, phenobarbital, phenytoin, and primidone in mice. *Toxicol Appl Pharmacol* 40:365-378, 1977.
46. Talas G, Brown RA, McGrouther DA: Role of phenytoin in wound healing—a wound pharmacology perspective. *Biochem Pharmacol* 57:1085-1094, 1999.
47. Tomsona T, Battino D: Teratogenicity of antiepileptic drugs: state of the art. *Curr Opin Neurol* 18:135-140, 2005.
48. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, et al: A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 339:792-798, 1998.
49. Upton N: Mechanisms of action of new antiepileptic drugs: rational design and serendipitous findings. *Trends Pharmacol Sci* 15:456-463, 1994.
50. Velísková J, Moshé SL: Update on the role of substantia nigra pars reticulata in the regulation of seizures. *Epilepsy Curr* 6:83-87, 2006.
51. Vonck K, Boon P, Van Roost D, et al: Anatomical and physiological basis and mechanism of action of neurostimulation for epilepsy. *Acta Neurochir Suppl* 97(Pt 2):321-328, 2007.
52. Walker DM, Teach SJ: Update on the acute management of status epilepticus in children. *Curr Opin Pediatr* 18:239-244, 2006.
53. Watanabe S, Satumae T, Takeshima R, et al: Opisthotonos after flumazenil administered to antagonize midazolam previously administered to treat developing local anesthetic toxicity. *Anesth Analg* 86:677-678, 1998.
54. Wong M, Trevathan E: Infantile spasms. *Pediatr Neurol* 24:89-98, 2001.

BIBLIOGRAFIA

Davis KL, Martin E, Turko IV, et al: Novel effects of nitric oxide, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:203-236, 2001.
Dworkin RH, O'Connor AB, Backonja M, et al: Pharmacologic management of neuropathic pain: evidence-based recommendations, *Pain* 132:237-251, 2007.
Holtkamp M, Meierkord H: Anticonvulsant, antiepileptogenic, and antiictogenic pharmacostrategies, *Cell Mol Life Sci* 15:2023-2041, 2007.
Löscher W, Potschka H: Role of multidrug transporters in pharmacoresistance to antiepileptic drugs, *J Pharmacol Exp Therap* 301:7-14, 2002.
Lowenstein DH: Seizures and epilepsy. In Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, et al, editors, *Harrison's principles of internal medicine*, ed 16, New York, 2006, McGraw-Hill.
Maehara T: Neuroimaging of epilepsy, *Neuropathology* 27:585-593, 2007.
Mavrogiannis M, Ellis JS, Thomason JM, et al: The management of drug-induced gingival overgrowth, *J Clin Periodontol* 33:434-439, 2006.
Perucca E, French J, Bialer M: Development of new antiepileptic drugs: challenges, incentives, and recent advances, *Lancet Neurol* 6:793-804, 2007.
Stefan H, Feuerstein TJ: Novel anticonvulsant drugs, *Pharmacol Ther* 113:165-183, 2007.
VNS Therapy. Available at: http://www.vnstherapy.com/. Accessed August 5, 2009.
Wong IC, Lhatoo SD: Adverse reactions to new anticonvulsant drugs, *Drug Saf* 23:35-56, 2000.
Xue H: Identification of major phylogenetic branches of inhibitory ligand-gated channel receptors, *J Mol Evol* 47:323-333, 1998.
Yaksh TL: Calcium channels as therapeutic targets in neuropathic pain, *J Pain* 7(1 Suppl 1):S13-S30, 2006.

CAPÍTULO 15

*Fármacos Anti-Parkinsonianos**

VAHN A. LEWIS

A doença de Parkinson, descrita claramente pela primeira vez em 1817 por James Parkinson, é uma doença crônica, progressiva e degenerativa do sistema nervoso central (SNC). A doença raramente acontece antes dos 40 anos, mas afeta aproximadamente 1% da população com idade superior a 50 anos. A doença de Parkinson inicia-se de forma insidiosa, apresentando sinais discretos como uma leve fraqueza unilateral da mão, tremor moderado e alterações sutis na fala e na escrita. Os sinais clínicos mais importantes do parkinsonismo são tremor de repouso, rigidez, bradicinesia e instabilidade postural. Em função da bradicinesia e da instabilidade postural, os pacientes podem desenvolver um andar com passos curtos e arrastados para minimizar a probabilidade de queda.[i] Os pacientes com a doença de Parkinson apresentam tônus reduzido dos músculos faciais e aparência "semelhante a uma máscara".[ii] Alguns pacientes também apresentam um tremor nas mãos que lembra a maneira como os farmacêuticos produziam pílulas, denominado "tremor de rolagem de pílula".[iii] O movimento dos braços e do pescoço pode tornar-se rígido e processar-se em etapas, conhecido como "sinal da roda denteada". O controle dos músculos respiratórios e da laringe fica comprometido, de modo que a capacidade respiratória torna-se limitada e a voz assume um tom monótono.

Possíveis preditores do desenvolvimento da doença de Parkinson são sintomas prodrômicos como hipotensão ortostática, retenção urinária, constipação, incontinência, sudorese excessiva e dor. A perda da olfação para determinados odores (p. ex., gasolina, banana, abacaxi, fumaça, canela)[19] aparece antes do desenvolvimento de qualquer alteração motora. Distúrbios do sistema nervoso autônomo são comuns. Podem ocorrer mudanças sutis na função motora como alteração na fala, na escrita ou redução no balanço do braço durante a marcha. O paciente pode apresentar vários sintomas sensoriais mal definidos, como dormência, formigamento, sensação térmica alterada e distúrbios visuais.[8] Altas taxas de transtornos de ansiedade (40%) são relatadas nos pacientes com doença de Parkinson (p. ex., transtorno de pânico, ansiedade generalizada e fobia social); os problemas de ansiedade podem preceder os sintomas motores.[57] Dor e dor crônica são comuns na doença de Parkinson, principalmente as relacionadas com discinesias,[66] mas também podem representar interações sensório-motoras centrais comprometidas.[59] Também foram identificados distúrbios do sono, incluindo aumento de sonolência durante o dia, anormalidades do sono de movimento rápido dos olhos (REM) e atividade motora aumentada durante o sono REM (p. ex., síndrome das pernas inquietas). Frequentemente há escorrimento de saliva, não por salivação excessiva, mas principalmente pela dificuldade de deglutição (disfagia). A disfagia pode ser grave e resultar em morte por asfixia, aspiração ou pneumonia.

Apesar de Parkinson ter dito que os sentidos e o intelecto permaneciam intactos no parkinsonismo, a doença está associada à lentificação mental, que pode ser revertida com tratamento. Além disso, a incidência de demência é quase três vezes maior em pacientes com doença de Parkinson do que em indivíduos de idade correspondente tomados como controle. Podem desenvolver-se sintomas de depressão,[8] e aproximadamente 30% dos pacientes relatam alucinações ou delírios.

A doença de Parkinson pode ser primária, secundária ou Parkinson-plus. A forma primária ou idiopática é o distúrbio típico de início em idade mais avançada, com sinais motores e danos primários nas células dopaminérgicas dos gânglios da base. A doença de Parkinson idiopática tem sido associada a pacientes acima de 50 anos, e a incidência aumenta com a idade. A progressão degenerativa da doença de Parkinson idiopática evolui em taxas irregulares, e uma forma subclínica do distúrbio pode existir durante anos antes de o paciente apresentar os sinais motores associados à doença. Incidências maiores são observadas em determinadas profissões como médicos, dentistas, professores, técnicos e trabalhadores agrícolas.[34] Alguns casos de doença de Parkinson primária podem apresentar fundo genético e geralmente são observados em pacientes abaixo de 50 anos. Foram identificados possíveis *loci* nos cromossomos 1, 2, 4, 6 e 12.[7] A doença de Parkinson secundária é precedida por infecções cerebrais (sífilis, influenza), substâncias químicas tóxicas (p. ex., monóxido de carbono, manganês, pesticidas), hipóxia cerebral (anomalias vasculares), lesões cerebrais traumáticas,[33] ou fármacos antipsicóticos. A causa infecciosa mais bem, descrita foi a epidemia de influenza em fins dos anos 1910, que contribuiu para uma epidemia tardia de casos que apareciam à medida que os pacientes envelheciam.

A doença de Parkinson-plus constitui um grupo de morbidades nas quais os sinais e sintomas da doença de Parkinson contribuem para uma doença maior (p. ex., atrofia de sistemas múltiplos) que geralmente envolve danos centrais mais extensos no tronco encefálico e no córtex cerebral. Em muitos casos, a causa exata do parkinsonismo é desconhecida. Certas atividades e substâncias químicas podem reduzir o risco da doença de Parkinson, incluindo o exercício físico, fármacos anticolesterol do grupo das estatinas, dietas pobres em gordura, tabagismo,[22,64] cafeína (café, chá)[38] e consumo moderado de álcool.

NEUROBIOLOGIA E FISIOPATOLOGIA

Apesar de a causa real da doença de Parkinson permanecer indeterminada, tem-se alcançado alguns avanços na compreensão da

*O autor deseja expressar seu agradecimento ao Dr. Leslie Felpel em edições anteriores deste capítulo.

Notas da Revisão Científica:

[i]"Marcha festinante" (ou "marcha parkinsoniana"), em que o paciente anda curvado, com passos curtos, arrastados e cada vez mais rapidamente, tentando manter-se sob o centro de gravidade do corpo em flexão e assim evitar quedas.

[ii]Facies em máscara ou hipomimia ou facies congelada (máscara parkinsoniana).

[iii]Além dessa comparação, os movimentos estereotipados geram outras imagens como "dedo do contador de moedas" e "desfiador de rosário".

neuropatologia do parkinsonismo, do controle central do movimento e do papel dos neurotransmissores no controle motor e na função extrapiramidal. Os sinais motores clássicos da doença ocorrem quando existe uma perda de 60% a 80% de dopamina nos gânglios da base. Entretanto, a causa dessa perda pode variar de paciente para paciente.

Os corpos de Lewy são corpos de inclusão neuronais encontrados no encéfalo de pacientes que apresentam doença de Parkinson idiopática e em algumas outras doenças neurológicas. Esses corpos de inclusão contêm α-sinucleína, ubiquitina e, em alguns, quinase 5 dependente de ciclina (cdk5) e quinase 2 rica em repetições de leucina (LRRK2).[7] O papel da α-sinucleína tem sido associado a sinapses e núcleos (si + núcleo + ina), com membrana celular e membranas mitocôndricas, e possivelmente com transportadores de recaptura.[2] A formação excessiva de α-sinucleína é denominada *sinucleinopatia*. A ubiquitina está associada ao sistema catabólico ubiquitina-proteossoma envolvido na remoção de proteínas danificadas ou malformadas (p. ex., sinucleína). A enzima cdk5 tem papel na regulação das proteínas estruturais microtubulares que medeiam a função neuronal. O acúmulo de cdk5 também pode contribuir para alterações inflamatórias no encéfalo.[17] A LRRK2 foi descrita em alguns casos de doenças de Parkinson de cunho genético na Ásia. Os corpos de Lewy diminuem a sobrevivência neuronal das células afetadas, o que pode acarretar aumento da resposta inflamatória de células da micróglia e atividade celular destrutiva.[52]

Ao estudar o padrão das inclusões de α-sinucleína, observou-se que a forma esporádica comum da doença de Parkinson tem início no tronco encefálico e no trato olfatório antes do surgimento dos sintomas motores. Aparentemente, os neurônios mais fragilizados são os pequenos e com axônios longos, típicos de catecolaminas e outros neurônios autonômicos. Danos precoces ocorrem no núcleo motor dorsal do vago, na medula espinal[11] e em neurônios olfatórios. Sintomas prodrômicos autonômicos e olfatórios coincidem com o desenvolvimento e a disseminação dos acúmulos de α-sinucleína. À medida que a doença progride, as lesões sobem, envolvendo tronco encefálico, tálamo, gânglios da base, estruturas límbicas e, por fim, estruturas corticais.[10] Quando a lesão de células dopaminérgicas ultrapassa certo nível, os sinais motores clínicos tornam-se evidentes. Os sintomas observáveis geralmente progridem ao longo de 10 e 20 anos e podem culminar em invalidez grave. A expectativa de vida fica reduzida em função das complicações associadas à prolongada invalidez. Há interesse crescente no desenvolvimento de tratamentos neuroprotetores que evitem a progressão dessas alterações debilitantes.

As doenças de Parkinson hereditárias são distúrbios familiares e geralmente observados em pacientes com menos de 50 anos. A maioria das diferenças genéticas conhecidas que predispõem à doença de Parkinson estão associadas a alterações nas funções da α-sinucleína, do complexo ubiquitina-proteossoma ou mitocôndrica, sendo que o número de possibilidades continuam a aumentar com o progresso da pesquisa (Tabela 15-1). Os *loci* autossômicos dominantes tendem a induzir a doença, enquanto os fatores recessivos geralmente contribuem para a expressão, mas podem não agir sozinhos. As mutações que afetam a função dos neurônios dopaminérgicos podem causar diretamente os sintomas da doença de Parkinson, ao passo que em outros casos os corpos de Lewy são evidentes e podem levar a danos subsequentes em células dopaminérgicas.

A doença de Parkinson de cunho ambiental é a decorrente do contato com alguma substância tóxica do meio ambiente ou de um traumatismo cerebral que cause lesão dos gânglios da base. Um dramático aumento de interesse nos fatores ambientais como causa da doença de Parkinson ocorreu quando alguns jovens usuários de drogas desenvolveram sintomas graves de parkinsonismo após autoadministração de um agente que, segundo acreditavam, fosse um análogo da heroína. O composto, 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina (MPTP), era um subproduto da síntese incompleta do analgésico opioide alfaprodina. Trabalhos posteriores demonstraram que a substância que causava toxicidade era de fato um metabólito do MPTP, o 1-metil-4-fenilpiridínio (MPP+). A toxicidade do MPP+ deriva de seu transporte para dentro das células pelo sistema de recaptura de catecolaminas e posterior interferência na produção mitocôndrica de energia. Agudamente, o MPP+ destrói, de modo seletivo, neurônios dopaminérgicos na substância negra, o que dá origem a muitos dos distúrbios motores da doença de Parkinson, embora não cause a sinucleinopatia.[4] Em alguns modelos, a administração crônica ou contínua de MPTP pode comprometer o sistema ubiquitina-proteossoma, e pode acarretar acúmulo de α-sinucleína.[24] Os danos induzidos pelo MPTP estão reduzidos em camundongos *knockout* para α-sinucleína, sugerindo que essas inclusões podem potencializar as lesões causadas pela toxina.[40]

Diversos agentes ambientais podem contribuir para o desenvolvimento de doença de Parkinson e várias piridinas estão presentes no ambiente como em inseticidas, herbicidas e contaminantes. Os inseticidas rotenona e Paraquat[iv] (estruturalmente relacionados

[iv]Nota da Revisão Científica: A rotenona é uma substância de ocorrência natural em raízes e talos de várias plantas, originalmente isolada da espécie *Lonchocarpus nicou*. "Paraquat" é o nome comercial do dicloreto de 1,1'-dimetil-4,4'-bipiridínio.

TABELA **15-1**

Hereditariedade da Doença de Parkinson

LÓCUS	GENE	HERANÇA	SISTEMA AFETADO	IDADE DE INÍCIO	CORPOS DE LEWY
Park 1	*SNCA*	D	α-Sinucleína	Década dos 40	Difusos
Park 2	*Parkin*	R	Ubiquitina-E3-ligase	20-40	Poucos ou nenhum
Park 3	*Chr2p13*	D	Ubiquitina	60	Emaranhados e placas
Park 4	*SCNA*	D	α-Sinucleína — múltiplas cópias	30	Fulminante
Park 5	*UCHL-1*	D	Ubiquitina, proteossomo	50	?
Park 6	*PINK*	R	Mitocôndrias	30-40	?
Park 7	*DJ-1*	R	Oncogene localizado no citoplasma e em mitocôndrias	30-40	?
Park 8	*LRRK2*	D	Mitocôndrias	60	Nenhum
Park 13	*HTRA2*	D	Mitocôndrias	Tardiamente	
	NURR1	D	Receptores esteroidais/ácido retinoico órfãos	Tardiamente	Sim

Dados de Belin AC, Westerlund M: Parkinson's disease: a genetic perspective. *FEBS J* 275:1377-1383, 1008; Bogaerts V, Theuns J, van Broeckhoven C: Genetic finding in Parkinson's disease and translation into treatment: a leading role for mitochondrial: *Genes Brain Behav* 7:129-151, 1007 e Gasser T: Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 22 (Suppl 17):5.343-5.350, 2007.

D, Dominante; *R*, Recessivo.

com o MPP+) produzem uma síndrome Parkinson-símile em ratos.[51] Fármacos antipsicóticos com frequência produzem sinais reversíveis semelhantes aos da doença de Parkinson. O agente antipsicótico haloperidol é convertido a um metabólito piridínio que aumenta o dano oxidativo em animais de experimentação, aumentando a possibilidade de lesões irreversíveis.[39] Os complexos respiratórios mitocôndricos podem ser comprometidos pelo MPP+; entre eles, há relatos de que o complexo 1 mostra tendência a sofrer comprometimento funcional. Entretanto, ainda não está claro se os distúrbios mitocôndricos são uma característica da doença de Parkinson idiopática.[36] Outra toxina ambiental importante é o metal manganês, que faz com que alguns mineradores e usuários de produtos com manganês possam desenvolver a doença de Parkinson secundária.

Alterações nas Funções Cerebrais na Doença de Parkinson

As funções motoras na medula espinal e no núcleo trigeminal estão sob controle direto de regiões motoras do córtex cerebral. A Figura 15-1 apresenta um modelo das funções dos gânglios da base. A atividade motora do córtex cerebral é estimulada pela aferência talamocortical, que por sua vez é modulada por muitos fatores, incluindo a retroalimentação (*feedback*) sensorial, acesso à memória e respostas emocionais. Os gânglios da base modulam o processamento talamocortical por meio de aferência inibitória mediada pelo ácido γ-aminobutírico (GABA) derivado da *pars reticulata* da substância negra e parte interna do globo pálido, núcleos estes cujas funções parecem similares. Por essa razão, no presente texto esses núcleos são coletivamente denominados *inibidor gangliobasal do tálamo* (IGBT)**.**[v] A eferência do IGBT é influenciada por duas vias nos gânglios da base, a direta e a indireta. A via direta geralmente inibe o IGBT, desinibe o comando talâmico e aumenta a atividade motora. A via indireta que envolve a aferência excitatória proveniente do núcleo subtalâmico inibe o movimento por facilitação do fluxo de saída do IGBT.

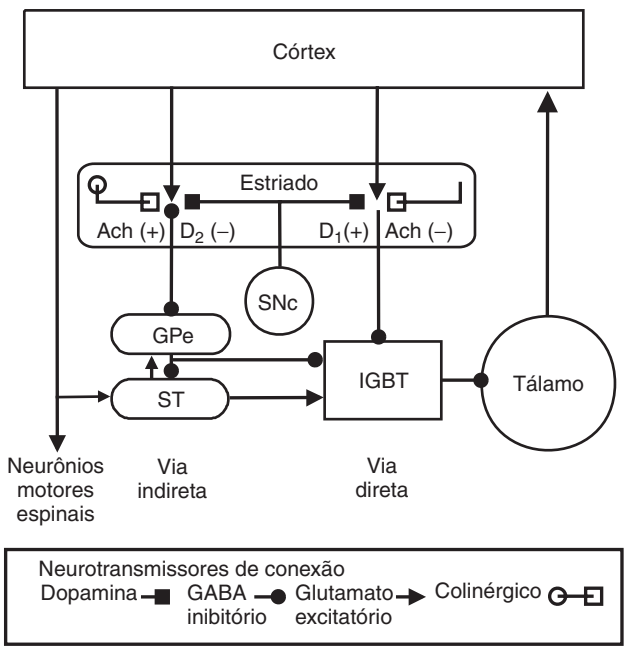


FIGURA **15-1** Movimentos controlados pelo córtex sob influência do tálamo e dos gânglios da base. O tálamo envia aferências excitatórias para o córtex. As fibras corticais glutamatérgicas projetam-se para o estriado, ativando neurônios GABAérgicos. A eferência GABAérgica provinda dos gânglios da base convergem por meio do inibidor gangliobasal do tálamo (*IGBT*), o qual exerce efeito inibitório sobre o tálamo. Pela via direta, aferências corticais inibem o IGBT e desinibem a eferência talâmica. A via indireta, que envolve o globo pálido externo (*GPe*) e o núcleo subtalâmico (*ST*), é complexa, mas em linhas gerais produz aumento da eferência inibitória do IGBT. Acredita-se que os receptores dopaminérgicos excitatórios D_1 modulam as eferências da via direta, enquanto os receptores inibitórios D_2 modulam a eferência da via indireta. Os corpos celulares dos neurônios dopaminérgicos estão localizados na substância negra *pars compacta* (*SNc*). A acetilcolina (*ACh*) é encontrada em interneurônios grandes no estriado e se contrapõe aos efeitos da dopamina. *GABA*, Ácido γ-aminobutírico.

A dopamina originada da *pars compacta* da substância negra (SNc) inerva as vias direta e indireta do estriado.[4] Na via direta, ela age em receptores D_1 que aumentam a inibição GABAérgica do IGBT. Na via indireta, a dopamina atua em receptores D_2, que inibem a sinalização GABAérgica para a via indireta. No caso da doença de Parkinson, a perda de neurônios dopaminérgicos da SNc acarreta perda da regulação da via indireta pelo núcleo subtalâmico, produzindo ativação do IGBT e inibição do movimento (bradicinesia ou acinesia). Danos em qualquer desses locais podem redundar em anormalidades motoras localizadas, como as distonias. Os circuitos paralelos córtico-basais e gânglio-talâmicos parecem participar de aspectos do pensamento executivo e emocional, o que pode contribuir para explicar certos sintomas psiquiátricos (p. ex., depressão, alucinações) observados em alguns pacientes com doença de Parkinson.[47,54]

O tremor associado à doença de Parkinson tem sido mais difícil de explicar. Pesquisas sugerem que a interação entre o núcleo subtalâmico e o segmento externo do globo pálido possa ser uma fonte do tremor. Outros estudos sugerem a participação do tálamo em sua geração. Os tremores também podem representar uma alteração da regulação da comunicação entre o cerebelo e os gânglios da base e outras parte do encéfalo. Outras pesquisas encontram relação dos tremores com os níveis de acetilcolina, norepinefrina ou serotonina.[18,25]

Os tremores na doença de Parkinson predominam quando o paciente está em repouso, enquanto nas lesões em alças cerebelares predominam os tremores de movimento. O comprometimento de alças córtico-estriatal-talâmicas na doença de Parkinson está associado a deficiências na atividade motora dirigida internamente – dificuldades que envolvem o comportamento voluntário. Um segundo circuito de controle motor, a alça cerebelar-talâmica-cortical, é tida como mais importante para a reação a comportamentos externamente guiados. Mais recentemente, algumas evidências mostram que esses sistemas comunicam-se em muitos níveis – corticais,[46] talâmicos[37] e mesencefálicos.[3]

Algumas pistas para uma participação do cerebelo na doença de Parkinson incluem a observação de que pacientes podem, algumas vezes, iniciar comportamentos motores bloqueados quando postos diante de indicações externas, como um alvo externo sendo guia para o pé iniciar a marcha. Além disso, pacientes com doença de Parkinson ficam "congelados" diante de determinados estímulos externos, como atravessar o vão de uma porta. Imagens funcionais do encéfalo sugerem que o cerebelo é hiperativo em pacientes com doença de Parkinson e possivelmente tenta compensar a deficiência dos gânglios da base.[20,42]

Apesar de a doença de Parkinson estar primariamente relacionada com problemas motores, outras alterações podem ocorrer. As respostas a estímulos sensoriais, medidos nos gânglios da base, tendem a ter campos receptivos maiores. Essa tendência sugere que os gânglios da base devem participar de sensações mal localizadas, como a dor.[60] Como relatado anteriormente, alterações na olfação e na dor são sinais precoces do distúrbio. Na doença de Parkinson a sensação de dor pode estar alterada, incluindo redução das dimensões discriminativas, afetivas e cognitivas.[14] Os pacientes apresentam diferenças quanto à qualidade das alterações sensoriais. Em alguns casos, a resposta à dor pode estar diminuída, enquanto em outros podem manifestar-se dores espontâneas difusas e perturbadoras, geralmente associadas a dor muscular. Os gânglios da base podem participar da ação de opioides, dado que o globo pálido é rico em receptores opioides.[6]

[v]Nota da Revisão Científica: A tradução direta da expressão inglesa (*basal ganglia thalamic inhibitor, BGTI*), "inibidor talâmico dos gânglios da base" transmitiria a ideia de que o tálamo é que exerce influência inibitória sobre os gânglios da base, o que é o oposto do fenômeno real.

Neuroproteção

Estratégias neuroprotetoras para o tratamento da doença de Parkinson desenvolveram-se a partir de teorias a respeito da causa da doença. A hipótese dos radicais livres baseia-se no conceito de que essas espécies (geradas a partir de reações oxidativas) reagem com lipídeos de membrana causando peroxidação lipídica, lesão celular e subsequente morte celular. A agressão por radicais livres culmina também em lesões mitocôndricas e inibição da fosforilação oxidativa.[9] A Figura 15-2 ilustra a relação entre o metabolismo da dopamina e a geração de espécies reativas do oxigênio. Além disso, os neurônios lesionados podem perder resistência aos efeitos tóxicos do neurotransmissor excitatório glutamato aferente (aferências provenientes do córtex, do núcleo pedunculopontino e do núcleo subtalâmico). A toxicidade do glutamato é mediada pelo fluxo excessivo de Ca^{2+} e da síntese de óxido nítrico em excesso (Fig. 15-3). Nos casos mais graves, essas reações podem levar a apoptose e morte celular.

Normalmente, o cérebro está protegido de danos causados pelos radicais livres pela presença de substâncias protetoras (p. ex., glutationa, ácido ascórbico, melatonina, vitamina E) e enzimas (p. ex., glutationa peroxidase, superóxido dismutase) que previnem o acúmulo de radicais livres. A SNc de pacientes com a doença de Parkinson apresenta concentrações reduzidas de glutationa e glutationa peroxidase. Essa queda ocorre precocemente no distúrbio e pode, por si só, diminuir a função do complexo 1 mitocôndrico.

Fármacos "varredores" (*scavengers*) de radicais livres, como a vitamina E, já foram administrados experimentalmente, mas sem muito sucesso até o momento. A selegilina, um inibidor da monoamino-oxidase (MAO) B, oferece uma ação potencialmente neuroprotetora, mas ainda não comprovada, pela inibição da biotransformação da dopamina. O hormônio hipofisário melatonina apresenta atividades antioxidante e pró-glutationa, e tem sido relatado como protetor no modelo MPP+. Outras vitaminas podem influenciar processos neuroprotetores. Os receptores de vitamina A e D (RXR e VDR) estão concentrados na substância negra e suas deficiências podem contribuir para os sintomas do Parkinson. O defeito genético NURR1 afeta o receptor RXR. Níveis inadequados de vitaminas A e D podem potencializar o grau de sintomas do Parkinson, além de aumentar os riscos de fraturas ósseas associadas a quedas.[49,63]

A doença de Parkinson em estágios avançados é notavelmente resistente a tratamento; os fármacos tornam-se ineficazes, bem como os enxertos de tecido e implantes. Exemplos de cascata de degeneração neural irreversível[45] pode fornecer a base para a compreensão do porquê da progressão contínua da doença (remodelamento patológico, gliose, ou problemas vasculares) apesar das tentativas de repor a dopamina. São necessárias intervenções precoces no sentido de prevenir tais alterações irreversíveis.

Tomografia por Imagem em Pacientes com Doença de Parkinson

Técnicas de tomografia por imagem são úteis para investigar causas, distúrbios no processamento cerebral e informação diagnóstica sobre a doença de Parkinson.[41] Os sistemas usados para obter imagens de alterações encefálicas em pacientes com Parkin-

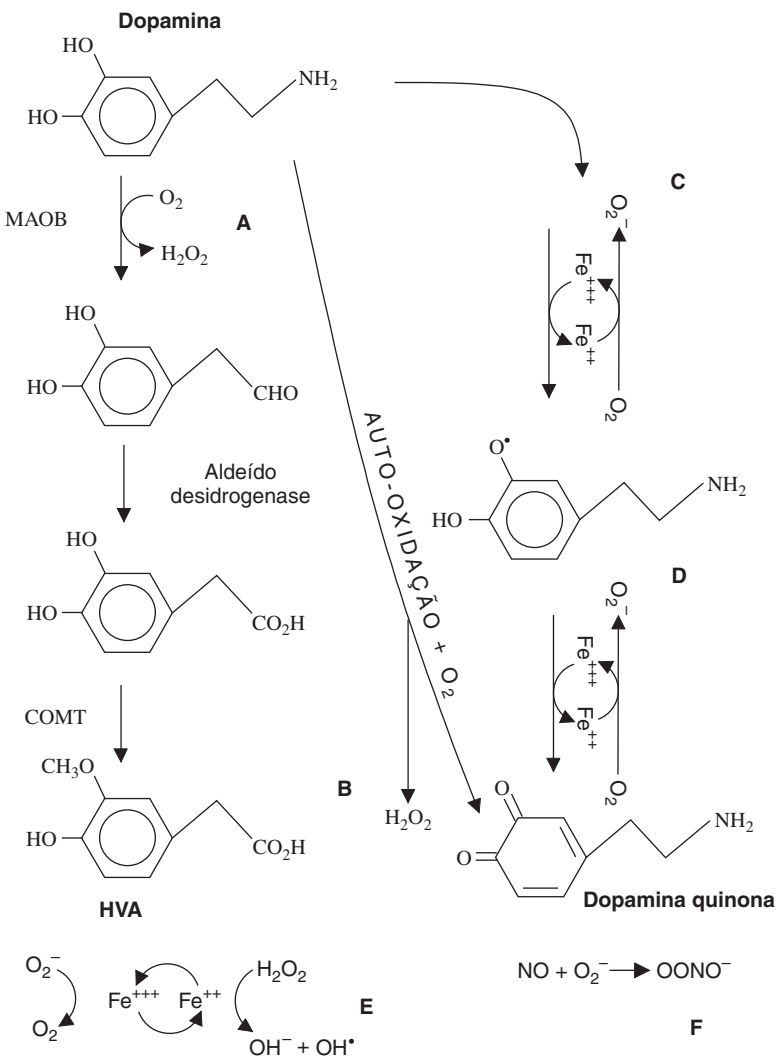


FIGURA **15-2** Biotransformação da dopamina e estresse oxidativo sobre a substância negra *pars compacta*. O metabolismo da dopamina pode gerar peróxido de hidrogênio (H_2O_2) nos passos *A* e *B*. Em presença de Fe^{2+} (patologicamente elevado na substância negra de pacientes com doença de Parkinson), ocorre aumento de geração de radicais hidroxila (OH^-), de espécies superóxido (O_2^-) e de radicais livres (passos C, *D* e *E*). Por fim, reações adicionais podem ocorrer entre essas espécies reativas de oxigênio e o óxido nítrico de forma a gerar radicais livres tóxicos de peroxinitrito ($OONO^-$) (passo *F*). O desbalanço dessas reações pode causar dano oxidativo aos neurônios dopaminérgicos. *COMT*, catecol-O-metiltransferase; *HVA*, ácido homovanílico; *MAO-B*, monoamino-oxidase B.

son incluem tomografia por emissão de pósitrons; tomografia computadorizada por emissão de fóton único, a qual pode avaliar o acoplamento do ligante no encéfalo; e ressonância magnética funcional por imagem (fMRI) e o fMRI dependente do nível de oxigênio no sangue (BOLD fMRI). Todas essas são medidas indiretas da atividade do tecido encefálico.[16] A ultrassonografia transcraniana tem sido útil para avaliar mudanças nos níveis de ferro da substância negra. A Tabela 15-2 resume diversos ligantes para exames de imagem e como eles são usados para avaliar a função dos gânglios da base e de outras regiões do cérebro relacionadas. Em particular, o β-CIT[vi] tem sido usado para visualizar os transportadores de recaptura de dopamina nos gânglios da base. As imagens demarcam nitidamente a região caudado-putâmen e mostram que a marcação dos gânglios da base na doença de Parkinson encontra-se uni- ou bilateralmente reduzida.

Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson

Os sinais e os sintomas da doença de Parkinson podem ser estimados semiquantitativamente pela Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Essa escala analisa quatro dimensões distintas da doença: I, atividade mental, comportamento e humor (4 itens); II, atividades da vida diária (13 itens); III, exames motores (14 itens); e IV, complicações terapêuticas (A, discinesias; B, flutuações clínicas ["ligado" ou "desligado"; ver adiante] e C, outros). Essa escala, ou partes dela, tem sido usada para avaliar o impacto dos tratamentos em pacientes com doença de Parkinson.

Usando apenas a Parte III (exames motores), um indivíduo sem a doença teria pontuação 0 ou um valor baixo. Para um parkinsoniano cujos sintomas tenham sido reduzidos pelo tratamento ou que se sente "ligado" (ou seja, capaz de mover-se livremente), o valor é inferior a 8. Os pacientes sentem-se "desligados" quando o valor é superior a 20.[13] Uma amostra de pacientes com Parkinson[65] apresentou uma média de 41 pontos no estado não tratado e por volta de 22 no grupo tratado com levodopa. Alguns desses pacientes também receberam estimulação profunda no núcleo subtalâmico e suas pontuações também diminuíram em cerca de 20 pontos com esse procedimento isoladamente. Existe uma considerável variação de resposta, tal que um paciente pode melhorar de 56 para menos de 8, enquanto outro pode não mostrar qualquer melhora ou até piorar. Alguns pacientes respondem ao placebo com melhora da função motora.[32] Com o tempo, um paciente típico sem tratamento aumenta quase 6 pontos por ano à medida que a doença progride.[23] Valores de UPDRS publicados em diversos tratamentos para a doença de Parkinson estão resumidos na Tabela 15-3.

[vi]Nota da Revisão Científica: β-CIT é o 2β-carbometoxi-3β-(4-iodofenil)-tropano marcado com iodo 123.

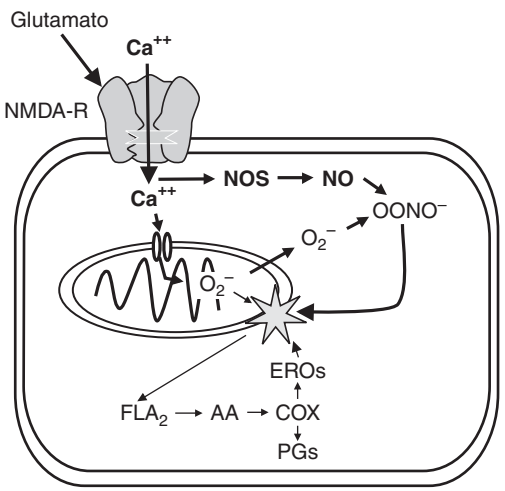


FIGURA **15-3** Estresse oxidativo mediado por Ca^{2+} em neurônios com receptores de glutamato (ou glutamatérgicos). A ativação de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDA) (*NMDA-R*), um tipo de receptor de glutamato, permite o influxo de correntes de Ca^{2+} na célula. O Ca^{2+} intracelular encontra-se normalmente reduzido pelo sequestro em mitocôndrias e no retículo endoplasmático (não mostrado). O excesso de Ca^{2+} estimula a óxido nítrico sintase (*NOS*), que catalisa a síntese de óxido nítrico (*NO*). Acredita-se que o excesso de correntes de Ca^{2+} pode comprometer a função mitocôndrica e permitir a geração de radicais livres e ânions superóxido (O_2^-), os quais podem reagir com NO para produzir o radical tóxico peroxinitrito ($OONO^-$), que por sua vez pode causar lesões em mitocôndrias e membranas celulares. As membranas danificadas podem ser metabolizadas posteriormente pela fosfolipase A_2 (*FLA_2*) com produção de ácido araquidônico (*AA*), um substrato para a ciclooxigenase (*COX*). Outras espécies reativas de oxigênio (*EROs*) são geradas durante a síntese de prostaglandinas (*PGs*) a partir do AA. Essas reações podem contribuir para a sensibilidade dos neurônios da substância negra *pars compacta* a morte celular prematura.

TABELA **15-2**

Técnicas de Imagem Utilizadas na Avaliação da Doença de Parkinson

NOME	USOS
^{18}Fluoro-DOPA	Marca a conversão levodopa-dopamina e a dopamina pré-sináptica
Beta-CIT (2 beta-carbometoxi-3-beta (4-iodofenil)tropano)	Marca seletivamente a DAT
SCH 39166 e NNC 756	Ligação seletiva ao receptor D_1
Racloprida	Ligante seletivo de receptores D_2
d-Metilfenidato	Sensível à degeneração do sistema dopaminérgico nos gânglios da base
WAY100635	Marca receptores 5-HT_{1A}, inversamente relacionados com o tremor do Parkinson
Fluorodesoxiglicose	Marca o uso de glicose (energia) para o diagnóstico diferencial entre doença de Parkinson e ASM
^{15}Oxigênio	Técnica de PET de consumo de oxigênio para avaliação do Parkinson e da ASM
PK11195	Marcador PET de SBZP que são seletivamente expressos pela micróglia ativada em associação a inflamação cerebral
fMRI e BOLD fMRI	Medida de atividade indireta com base na dessaturação sanguínea em regiões ativas do cérebro. Usadas para avaliar a atividade relativa em diferentes regiões do cérebro. Podem ser úteis na avaliação de ASM
Ultrassonografia transcraniana	Usada para identificar acúmulo de ferro na substância negra no pré-Parkinson ou na fase precoce da doença

Dados obtidos das referências 16, 18, 26 e 29.
5-HT_{1A}, receptor 5-hidroxitriptaminérgico tipo 1A; *BOLD*, dependente do nível sanguíneo de oxigênio (*blood oxygen level-dependent*); *DAT*, transportador de dopamina; *fMRI*, ressonância magnética funcional por imagem; *ASM*, atrofia de sistemas múltiplos; *SBZP*, sítios benzodiazepínicos periféricos; *PET*, tomografia por emissão de pósitrons.
Exemplos de emissores de pósitrons são ^{123}I, ^{18}F ou ^{11}C.

TABELA **15-3**

Fármacos Anti-parkinsonianos Selecionados e seus Efeitos Aproximados sobre a Pontuação do Exame Motor segundo a Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS)[i]

AGENTE	REDUÇÃO NA UPDRS III
Levodopa	22
Estimulação cerebral profunda	20
Apomorfina (intraperitoneal)	10
Bromocriptina	5
Pergolida	5
Pramipexol	4
Ropinirol	5
Rotigotina	5
Amantadina	6
Selegilina	2
Rasagilina	5
Tocoferol (vitamina E)	0
Melatonina	0
Placebo	0-5

[i]Nota da Revisão Científica: UPDRS, Unified Parkinson's Disease Rating Scale.

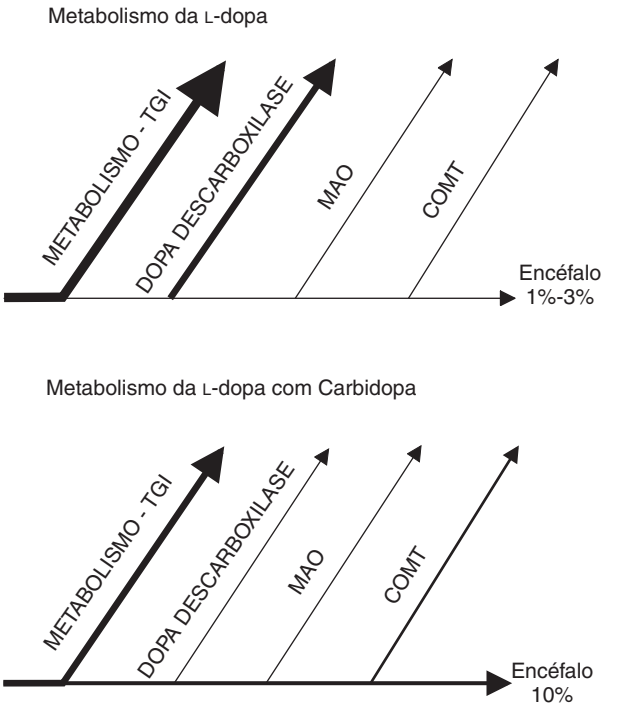


FIGURA **15-4** Metabolismo da levodopa (L-dopa) isoladamente (acima) e com um inibidor da dopa-descarboxilase (abaixo). A L-dopa pode ser eliminada por diversos mecanismos antes de alcançar o encéfalo. Uma eliminação substancial ocorre no trato gastrintestinal (*TGI*) e em tecidos periféricos. A carbidopa reduz a biotransformação da L-dopa fora do encéfalo. Quando administrada com carbidopa, o encéfalo recebe uma maior porcentagem (10% *versus* 1% a 3%) da dose de L-dopa. Inibidores da catecol-O-metiltransferase (*COMT*) podem ser adicionados com o objetivo de reduzir a biotransformação posterior da dopamina; esses fármacos também reduzem a competição da 3-O-metildopa pelo transporte de levodopa para o encéfalo. *MAO*, monoamino-oxidase.

REPOSIÇÃO DE DOPAMINA COMO BASE TERAPÊUTICA

Nos anos 1960, pesquisadores descobriram altas concentrações de dopamina em duas áreas do sistema extrapiramidal: o estriado e a *pars compacta* da substância negra (SNc). Pacientes com a doença de Parkinson apresentavam baixas concentrações de dopamina nessas áreas, o que pode ser mostrado atualmente em pacientes vivos por imagens tomográficas apropriadas. Sabia-se que a reserpina causa redução de catecolaminas e provoca efeitos Parkinson-símiles característicos (sinais extrapiramidais). Demonstrou-se que a levodopa (L-3,4-diidroxifenilalanina, a precursora da dopamina) é capaz de reverter a bradicinesia induzida pela reserpina, estabelecendo-se, assim, um vínculo entre dopamina e função motora extrapiramidal.

A eficácia clínica da levodopa por via intravenosa na doença de Parkinson foi descoberta cedo, mas a sua eficácia oral era limitada. A maior parte do fármaco (97% a 99%) é biotransformada em dopamina antes de ter acesso ao SNC, o que provocava efeitos colaterais adversos como náuseas, vômitos e problemas cardiovasculares.

A carbidopa, um inibidor da dopa-descarboxilase, impede em grande extensão a metabolização periférica da levodopa (Fig. 15-4). Esse inibidor não atravessa a barreira hematencefálica e, portanto, não inibe a síntese de dopamina a partir da levodopa no SNC. A levodopa administrada sistemicamente é transportada para o encéfalo através da barreira hematencefálica por um transportador de aminoácidos saturável. A combinação de levodopa com carbidopa permite o uso de doses menores de levodopa com maior eficácia no parkinsonismo em comparação com a levodopa isoladamente. Verificou-se que a catecol-O-metiltransferase (COMT) pode tornar-se suprarreguladas (*upregulated*) em pacientes tratados com carbidopa. Esse achado levou ao desenvolvimento de inibidores da COMT para inibir a biotransformação periférica subsequente da levodopa. Outra enzima importante na biotransformação de catecolaminas é a MAO. Os inibidores da MAO-B também podem colaborar para reduzir a quantidade de levodopa necessária para reduzir os sintomas da doença de Parkinson.

O conceito clássico de desbalanço dopaminérgico/colinérgico da doença de Parkinson explica diversas respostas clínicas e farmacológicas, mas o parkinsonismo clínico é mais complicado do que o desbalanço entres dois neurotransmissores. Existem muitos outros neurotransmissores nos gânglios da base, como norepinefrina, 5-hidroxitriptamina (5-HT), GABA, adenosina e glutamato. Peptídeos como as encefalinas (via indireta) e a substância P (via direta) coexistem com o GABA em alguns neurônios eferentes estriatais. Apesar de o papel dessas substâncias na doença de Parkinson ser desconhecido, elas constituem possíveis alvos farmacológicos para terapia. Existem relatos ocasionais de parkinsonismo sendo exacerbado ou melhorado por agentes que agem nesses outros sistemas de receptores.

A dopamina é um neurotransmissor presente em numerosas áreas do cérebro, e os efeitos colaterais de sua suplementação podem ser compreendidos no contexto de suas ações. A dopamina pode agir amplificando os efeitos da estimulação e modular as funções de numerosas estruturas corticais e subcorticais. A dopamina nos gânglios da base é crucial para a regulação do tônus muscular, e a sua perda está associada à rigidez motora. A dopamina modula o aprendizado e a memória; a dopamina mesolímbica e os gânglios da base parecem estar associados a motivação, reforço e recompensa. Os fármacos que aumentam a atividade da dopamina podem causar dependência.

O aumento de liberação de dopamina nos gânglios da base é produzido por comportamentos como comer, ouvir música[46] e durante a atividade sexual. Em regiões encefálicas relacionadas com o medo (p. ex., amígdala), a dopamina pode agir para tornar estímulos de medo mais relevantes.[2] As células dopaminérgicas disparam mais durante a vigília do que durante o sono, sugerindo sua participação no ciclo sono-vigília. Essa relação é complicada pelos múltiplos receptores dopaminérgicos, alguns dos quais parecem promover sonolência.[48] A dopamina pode modular o apetite, mas, novamente, essa relação não é simples. Os neurônios dopaminérgicos inibem a liberação de prolactina por ação no hipotálamo. A dopamina está associada à zona de gatilho quimiorreceptora, onde produz efeito emético. Encontram-se neurônios dopaminérgicos

também nos olhos e no trato olfatório. A dopamina também é um precursor do neurotransmissor norepinefrina e assim pode também alterar a pressão sanguínea ou as funções cardiovasculares. A dopamina possui ação vasodilatadora no rim. Assim como muitos neurotransmissores, ela exerce muitas e variadas ações.

Existem vários tipos de receptores dopaminérgicos, $D_{1\text{-}5}$ com duas variações importantes: uma versão D_2 curta associada a um autorreceptor pré-sináptico que diminui a liberação de dopamina, e uma versão D_2 longa que age como receptor pós-sináptico. Acredita-se que o tipo D_5 tenha função semelhante ao D_1, e que os tipos D_3 e D_4 sejam similares ao D_2. Além disso, supõe-se que os receptores de dopamina do tipo D_2 sejam mais importantes que D_1 e D_5 quanto à eficácia anti-Parkinson, mas o desempenho terapêutico da levodopa parece envolver estimulação de ambos os grupos de receptores.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA DE PARKINSON

A Tabela 15-4 apresenta uma visão geral dos fármacos usados no tratamento da doença de Parkinson. O principal tratamento consiste em reposição de dopamina com levodopa. Entretanto, os pacientes nem sempre respondem uniformemente à levodopa, e agentes suplementares podem ser benéficos. A Tabela 15-3 apresenta a eficácia relativa de linhas de tratamento sele-

TABELA **15-4**

Visão Geral sobre os Fármacos e Procedimentos Utilizados no Tratamento da Doença de Parkinson

FÁRMACO OU PROCEDIMENTO	OBJETIVO	COMENTÁRIOS
Levodopa	Transportada até o encéfalo e então convertida a dopamina	Precursor natural da dopamina; os efeitos colaterais incluem náuseas, vômitos, distonias e hipotensão postural
Carbidopa (com levodopa)	Bloqueia a biotransformação da levodopa na circulação periférica	Reduz a dose de levodopa e seus efeitos colaterais periféricos
Tolcapona, entacapona	Inibidores nitrocatecólicos da COMT; participam poupando a levodopa de metabolização periférica e da competição por transportadores de aminoácidos encefálicos	A tolcapona pode levar a falência hepática; possíveis interações medicamentosas entre os inibidores da COMT e fármacos de uso odontológico
Selegilina e rasagilina	Bloqueio irreversível da MAO-B; melhora modesta dos sintomas; podem reduzir a síntese de metabólitos ativos do oxigênio; podem retardar a evolução da doença	Possíveis interações medicamentosas com opióides, antidepressivos, alimentos e outros fármacos
Agonistas de Receptores Dopaminérgicos		
Bromocriptina, pergolida, lisurida, apomorfina, pramipexol (D_2, D_3), ropinirol (D_2, D_3), rotigotina (D_1, D_2, D_3)	Agem diretamente em receptores dopaminérgicos; são agentes mais recentes usados para iniciar o tratamento; também usados nos ciclos "desligado"; usados quando há uma grande perda de neurônios dopaminérgicos pré-sinápticos	Uso limitado por hipotensão postural, náuseas e sedação; podem contribuir para confusão, distúrbios do sono e da vigília, alucinações, psicose e impulsividade
Anticolinérgicos (Antimuscarínicos)		
Triexifenidil, benztropina, biperideno, prociclidina, difenidramina	Equilibram o balanço dopamina/acetilcolina no SNC	Podem causar boca seca, constipação, retenção urinária, precipitação de glaucoma de ângulo fechado, dificuldades de memória e alucinações
Outros		
Amantadina	Aumento da liberação de dopamina; bloqueia a recaptura de dopamina e receptores NMDA	Também usado como agente antiviral
Antidepressivos		
Antidepressivos tricíclicos, ISRSs, outros antidepressivos	Usados para tratar a depressão associada à doença; podem ser úteis no tratamento da depressão induzida pela levodopa	Em alguns pacientes os antidepressivos podem piorar os sintomas da doença de Parkinson
Procedimentos		
Estimulação encefálica	Usada para aliviar o tremor essencial	Foi posto no mercado um estimulador comercial
Lesões cirúrgicas para a doença de Parkinson	Lesões estereotáxicas unilaterais são introduzidas para controlar as distonias da levodopa e o tremor, a rigidez ou a bradicinesia do parkinsonismo	Algum risco de acidente vascular encefálico, paralisia e distúrbios do campo visual
Transplantes fetais, células-tronco, implantes especiais de culturas de células	Usados para reposição de células dopaminérgicas	Mais eficazes em pacientes mais jovens

SNC, Sistema nervoso central; *COMT*, catecol-O-metiltransferase; *MAO-B*, monoamino-oxidase B; *NMDA*, N-metil-D-aspartato; *ISRSs*, inibidores seletivos da recaptura de serotonina.

cionadas. Os agonistas dopaminérgicos gradualmente perdem eficácia e pode seguir-se demência, que não é reversível com agonistas dopaminérgicos.

Levodopa

A levodopa (Fig. 15-5) é um aminoácido neutro formado a partir da L-tirosina, sendo um precursor de catecolaminas endógenas como a dopamina e a norepinefrina. O principal destino metabólico da levodopa é a descarboxilação a dopamina pela L-aminoácido aromático descarboxilase, conhecida como dopa descarboxilase. A COMT é uma enzima que pode metilar a levodopa e reduzir seu transporte para o encéfalo. Tem-se buscado desenvolver inibidores da COMT para reduzir esse problema.

Efeitos farmacológicos

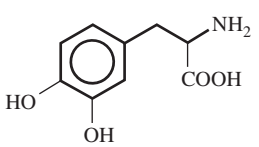
As ações da levodopa no sistema nervoso central e periférico são indiretas e resultantes de sua conversão em dopamina. Na prática, a levodopa é quase sempre administrada em associação a um inibidor de descarboxilase para aumentar a porcentagem de levodopa que chega ao SNC e reduzir sua toxicidade periférica. O Stalevo® é uma combinação fixa da levodopa, um inibidor de descarboxilase e um inibidor da COMT (levodopa/carbidopa/entacapona).

Sistema nervoso central. Uma vez que a doença de Parkinson se caracteriza por uma deficiência de dopamina, a estratégia terapêutica mais óbvia seria restaurá-la às concentrações normais. Entretanto, a dopamina não atravessa a barreira hematencefálica e é ineficaz quando administrada sistemicamente. O aminoácido precursor imediato da dopamina, a levodopa, é prontamente transportada para o encéfalo e é descarboxilada em dopamina nos neurônios nigroestriatais. A dopamina recém-sintetizada é sequestrada em vesículas de terminações neuronais no estriado, em que fica disponível para liberação. Apesar dessa estratégia aparentemente fisiológica, a levodopa não leva à cura. Exames *post-mortem* de cérebros de pacientes parkinsonianos indicam que as alterações morfológicas no SNC são semelhantes, independentemente do tratamento com a levodopa.

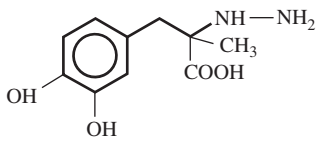
Aproximadamente 75% dos pacientes apresentam resposta benéfica à levodopa. Os sinais de parkinsonismo incluindo a bradicinesia, a rigidez e, em menor grau, o tremor, costumam ser controlados, mas a eficácia clínica decai com o tempo.

Os pacientes que recebem levodopa por longos períodos geralmente experimentam um efeito de adaptação, ou seja, uma aparente redução do tempo em que uma determinada dose de levodopa mantém seus efeitos terapêuticos. Outra complicação do tratamento com levodopa a longo prazo é o fenômeno de "liga-desliga". O paciente passa por períodos em que a levodopa é eficaz na redução dos sintomas do parkinsonismo, mas nos quais ocorrem movimentos involuntários anormais (MIAs) na forma de efeitos colaterais do fármaco. Os MIAs podem assumir a forma de discinesias, que podem estar relacionadas com a concentração plasmática máxima alcançada pela levodopa (discinesia de pico máximo), ou de distonias, cuja correlação com a concentração plasmática do fármaco não é tão estrita. O estado "ligado" alterna-se com o "desligado", no qual há ausência de resposta terapêutica à substância, caracterizada por rigidez e acinesia. As oscilações no desempenho são tão debilitantes e problemáticas que os pacientes, para controlá-las, por vezes aumentam a dose total de levodopa ao ponto de abuso e dependência, levando a consequentes MIAs graves.

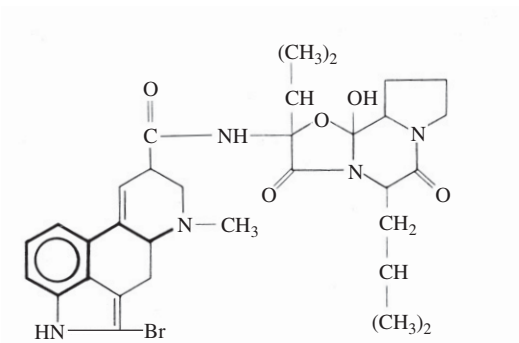
Os mecanismos responsáveis por essas respostas incomuns são desconhecidos, mas podem estar relacionados com variações na absorção dos fármacos ou com alterações nos receptores. A perda de aferência dopaminérgica (desnervação) para o estriado produz certo aumento da sensibilidade dos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos (supersensibilidade de desnervação) à dopamina. O receptor D_1 e a atividade da adenilil ciclase são aumentados por desnervação e por uso prolongado de levodopa.[12] Os receptores



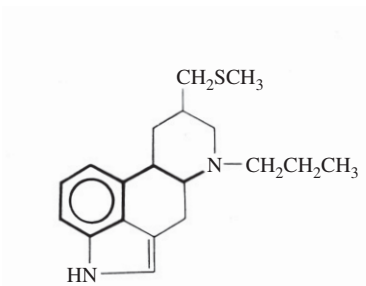
Levodopa



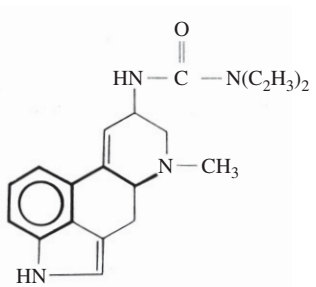
Carbidopa



Bromocriptina



Pergolida



Lisurida

FIGURA **15-5** Fórmulas estruturais de alguns fármacos relacionados com a dopamina usados no tratamento da doença de Parkinson. O esqueleto da dopamina contido nessas estruturas está ressaltado **em negrito**.

D_2 estão aumentados na doença de Parkinson precoce,[67] mas nem os receptores D_1 nem os D_2 estão aumentados no tecido encefálico *post-mortem* desses indivíduos. A dessensibilização do receptor pode ter um papel na redução da resposta à levodopa e no efeito "liga-desliga". Evidências para esse conceito fundamentam-se na observação de que a retirada de levodopa por duas ou três semanas (descanso do fármaco) pode permitir sua reintrodução em doses significativamente menores e com menos flutuação terapêutica.[15]

As discinesias induzidas por levodopa são um problema comum, e diversos fatores podem estar envolvidos em sua geração. Atualmente, os esforços para reduzir os movimentos anormais focalizam variáveis como dose, esquemas posológicos, formas farmacêuticas de liberação prolongada, e grau de ativação dos receptores D_1 e D_2 causada por agentes dopaminérgicos.

Apesar de a levodopa inicialmente melhorar a condição mental do paciente com doença de Parkinson, uma demência progressiva ainda pode ocorrer. A preocupação de que a levodopa pode gerar metabólitos tóxicos ainda não foi confirmada em estudos. Os pacientes que iniciaram o tratamento com levodopa demonstram uma melhora imediata e não existem evidências de qualquer aceleração de danos neurais.[23] Relatos mais recentes sugerem que os agonistas dopaminérgicos diretos podem proteger a ligação de β-CIT melhor do que a levodopa antes dos sintomas manifestos de parkinsonismo; entretanto, estudos mais aprofundados são necessários para verificar tais resultados.

As alterações comportamentais induzidas pela levodopa são dose-dependentes e cessam com a redução da dose, mas os sintomas do parkinsonismo pioram. O agente antipsicótico atípico clozapina pode ser útil no tratamento da psicose induzida por levodopa por seu reduzido potencial de efeitos parkinsonianos colaterais.[68] Os fármacos antipsicóticos atípicos mais recentes também podem ser úteis e não estão associados aos efeitos hematológicos graves ligados ao uso da clozapina (Cap. 12). Paradoxalmente, fármacos anticolinesterásicos de ação central podem ser de valia em alguns casos de psicose induzida por levodopa.[1] Verificou-se que a ondansetrona, um antagonista do receptor $5\text{-}HT_3$ (usado como agente antiemético), reduz as alucinações visuais e os sintomas psicóticos induzidos pela levodopa.

Sistema cardiovascular. Podem ocorrer taquicardia e hipotensão moderadas pelo tratamento com levodopa. Esses efeitos são causados pela dopamina formada pela biotransformação da levodopa fora do SNC. A dopamina pode também ser responsável pelo aumento relatado da incidência de arritmias e hipertensão no tratamento com levodopa, porém a doença cardíaca coronariana decorrente da idade provavelmente também contribui. É baixa a incidência de taquicardia sinusal e extrassístoles atriais e ventriculares induzidas por levodopa, podendo ser ainda mais reduzida com a adição de um inibidor periférico da descarboxilase (carbidopa) ou inibidores da COMT. Uma hipertensão grave por levodopa decorre mais provavelmente de uma interação com um dos inibidores não seletivos da MAO.

Trato gastrintestinal. A levodopa é rapidamente convertida em dopamina no trato gastrintestinal e em outros territórios. A dopamina causa náusea importante, que pode ser reduzida pela administração conjunta de inibidores periféricos do metabolismo da levodopa.

Absorção, destino e eliminação

A levodopa é absorvida no trato gastrintestinal, mas aproximadamente 95% do fármaco são convertidos em dopamina no intestino delgado e no fígado. Indivíduos com acidez gástrica reduzida podem apresentar diminuição da absorção.[50] Apenas 1% da levodopa administrada por via oral atinge o encéfalo. Quando o fármaco é combinado com um inibidor de descarboxilase de ação periférica, a dose de levodopa pode ser reduzida em 80%. As enzimas MAO e COMT encontradas no sistema nervoso e em vários tecidos biotransformam a dopamina, e os metabólitos inativos são eliminados na urina; agentes bloqueadores dessas enzimas estão disponíveis comercialmente. Pode ocorrer uma resposta menos eficaz da levodopa quando ela é administrada juntamente com uma refeição rica em proteínas, talvez em decorrência da competição por sistemas transportadores de aminoácidos saturáveis no SNC. Ocasionalmente recomendam-se dietas pobres em proteína.[62]

Efeitos adversos

Inicialmente, a maioria dos pacientes tratados com levodopa manifesta náuseas, vômitos e hipotensão ortostática. Com o tempo desenvolve-se tolerância a esses efeitos colaterais, reduzindo a necessidade de intervenção terapêutica. Esses sintomas são significativamente reduzidos por uso simultâneo de um inibidor de descarboxilase. O efeito tóxico mais desconcertante e provavelmente mais debilitante da levodopa é o aparecimento de MIAs. Em geral os MIAs inicialmente restringem-se aos músculos orofaciais e incluem movimentos anormais da boca, protrusão e retração da língua, movimentos de mascar, contorções faciais e movimentos anormais da cabeça. Com a continuação do tratamento pode haver o envolvimento da musculatura dos membros e do tronco. Os MIAs geralmente surgem em doses de levodopa que estão no limite para o controle dos sintomas do parkinsonismo. Apesar de a redução da dose de levodopa causar alívio desses sintomas, essa estratégia acarreta aumento dos sintomas de parkinsonismo.

No início do tratamento, a levodopa produz ansiedade, insônia, pesadelos e nervosismo. Em alguns pacientes ocorrem efeitos psiquiátricos mais graves, podendo redundar em delírio, depressão e estados psicóticos.

Levodopa Combinada com Inibidores da Descarboxilase

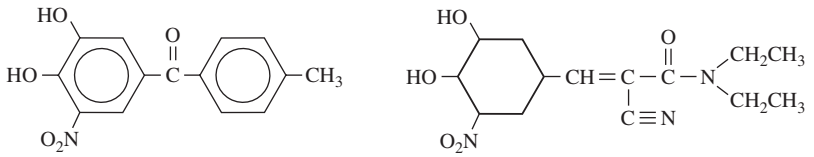
A L-aminoácido aromático descarboxilase é responsável pela descarboxilação enzimática da levodopa em dopamina. A carbidopa é comumente utilizada como inibidor da descarboxilase. Tais inibidores não ultrapassam a barreira hematencefálica e inibem apenas a conversão periférica da levodopa em dopamina, incluindo a conversão que ocorre na luz intestinal (Fig. 15-4). A carbidopa permite uma redução de 80% na dose de levodopa necessária para controlar os sintomas do parkinsonismo. Os MIAs, principalmente os movimentos dos músculos orofaciais, não são significativamente reduzidos pela coadministração de levodopa e carbidopa, havendo até indícios de que os MIAs tornam-se mais frequentes e começam mais cedo. Parece haver poucas diferenças entre os distúrbios mentais produzidos pela levodopa isolada e os produzidos pela combinação dos fármacos. A carbidopa é relativamente atóxica, mas é ineficaz como fármaco anti-parkinsoniano na ausência da levodopa.

A combinação levodopa-carbidopa não é recomendada na gravidez ou em pacientes com idade inferior a 18 anos. A carbidopa está disponível como agente único ou formulada juntamente com levodopa em uma razão fixa carbidopa/levodopa de 10/100 mg, 25/100 mg e 25/250 mg e em preparações de liberação controlada com razões fixas de 25/100 mg e 50/200 mg. Formulada isoladamente (mas usada em combinação com a levodopa), a carbidopa é útil em pacientes que necessitam de maiores ou menores quantidades de fármaco do que as fornecidas naquelas proporções padronizadas.

Inibidores da Catecol-O-Metiltransferase

A COMT e a MAO são duas enzimas catabólicas essenciais para as catecolaminas. O bloqueio terapêutico da dopamina descarboxilase com carbidopa pode induzir um aumento na biotransformação da levodopa em 3-O-metildopa pela COMT. Essa perda de levodopa e a aumentada competição exercida pela 3-O-metildopa pelos transportadores de levodopa reduzem a eficácia do tratamento com levodopa. Os nitrocatecóis tolcapona e entacapona (Fig. 15-6) inibem de forma reversível a COMT e aumentam ou prolongam o efeito da levodopa em pacientes portadores de doença de Parkinson avançada ou flutuante. Quando se adiciona o inibidor da COMT, a dose de levodopa pode ser reduzida em aproximadamente 30%.

A tolcapona é administrada três vezes ao dia e inibe a COMT periférica e central. É absorvida em duas horas, fica altamente ligada a proteínas e sofre glicuronidação extensa, formando um metabólito inativo. A tolcapona tem sido associada algumas vezes



Tolcapona **Entacapona**

FIGURA **15-6** Fórmulas estruturais da tolcapona e entacapona, inibidores nitrocatecólicos da catecol-O-metiltransferase (COMT).

a hepatotoxicidade grave e morte. Os pacientes que usam esse agente precisam ser cuidadosamente selecionados e necessitam ter sua função hepática monitorada. A entacapona é um fármaco de ação periférica e é administrada juntamente com a combinação carbidopa-levodopa. A entacapona é absorvida em cerca de 35% e extensamente ligada a proteínas (98%); sofre isomerização e glicuronidação, sendo eliminada na bile (90%). Sua meia-vida (1 a 2 h) é semelhante à da levodopa.

Os principais efeitos adversos dos inibidores da COMT estão relacionados com efeitos dopaminérgicos exacerbados, como discinesia, alucinações, hipotensão ortostática, distúrbios do sono e efeitos gastrintestinais (p. ex., náuseas, vômitos). Pode ser necessário reduzir a dose de levodopa de modo a minimizar esses efeitos colaterais. As interações medicamentosas importantes com inibidores da COMT incluem catecolaminas (p. ex., epinefrina), fármacos que interferem na eliminação biliar (como ampicilina e eritromicina), fármacos com ação sedativa (ansiolíticos, anti-histamínicos sedativos, barbitúricos, agonistas opioides, antipsicóticos e muitos antidepressivos tricíclicos) e inibidores não seletivos da MAO.

Inibidores da Monoamino-oxidase Tipo B

A selegilina e a rasagilina são inibidores irreversíveis "seletivos" da MAO-B, a principal enzima MAO no estriado.[69] Como a MAO-A não é inibida, a biotransformação periférica de catecolaminas é menos afetada. O racional para o uso de um inibidor seletivo de MAO-B é aumentar as concentrações cerebrais de dopamina, com pouco ou nenhum efeito sobre a norepinefrina ou a 5-HT.

A selegilina é usada como tratamento suplementar para a levodopa-carbidopa em uma tentativa de retardar a progressão dos sintomas de parkinsonismo. Recentemente, foi avaliada sua eficácia em monoterapia para os primeiros estágios da doença, e mostrou melhorar a atividade motora e reduzir o congelamento.[30] A selegilina é metabolizada gerando anfetamina e metanfetamina no encéfalo e no fígado. Com muita frequência os pacientes relatam sentir-se melhores após o tratamento com selegilina possivelmente em consequência da ação anfetamina-símile. Estudos mais recentes parecem confirmar a eficácia da selegilina; entretanto, os benefícios são modestos e declinam à medida que a doença progride. Pode haver efeitos protetores pequenos (9%) sobre ligação do β-CIT (Tabela 15-2).

A rasagilina é um inibidor da MAO-B que não é biotransformado gerando metabólicos tóxicos de anfetamina e é várias vezes mais potente do que a selegilina. A rasagilina é biotransformada no fígado a glicuronídeos e pela isoforma CYP1A2 do citocromo P450. Para reduzir o metabolismo de primeira passagem, essa substância está disponível em comprimidos solúveis orais para administração via mucosa bucal.

Os efeitos adversos da selegilina e da rasagilina compreendem náusea, boca seca, confusão, alucinações visuais ocasionais, tontura, cefaleia e insônia, especialmente em doses altas. O uso combinado desses agentes em doses altas juntamente com levodopa resulta em uma aumentada incidência de discinesias e psicoses. Para a selegilina, o efeito pode resultar da formação de quantidades tóxicas de um metabólito da anfetamina. Apesar de acreditar-se que os inibidores de MAO-B apresentam menos interações medicamentosas do que os inibidores de MAO-A, os dados clínicos demonstram que quando a dose é aumentada, podem observar-se interações farmacológicas típicas da MAO-A, como o "efeito do queijo". Os rótulos da Food and Drug Administration (FDA) fazem advertência contra a combinação desses inibidores com a maioria dos alimentos que contêm níveis elevados de tiramina. Eles são contraindicados com petidina, metadona, propoxifeno e dextrometorfano, e é importante ter cuidado com qualquer outro opioide. Os inibidores da MAO-B estão contraindicados em associação a maioria dos antidepressivos e deve-se tomar cuidado com quaisquer aminas simpatomiméticas.

Agonistas Diretos de Receptores de Dopamina

A descoberta dos subtipos de receptores para dopamina, o reconhecimento das limitações do tratamento com levodopa e os avanços no conhecimento da neuroquímica das vias neurais normais e alteradas pelo parkinsonismo estimularam a pesquisa em busca de agonistas dopaminérgicos para o tratamento da doença de Parkinson. Uma vez que essas substâncias agem diretamente nos receptores dopaminérgicos pós-sinápticos, eles complementam a levodopa. Tais fármacos oferecem algumas vantagens sobre a levodopa: (1) não requerem conversão metabólica a um composto ativo; (2) não requerem a presença de neurônios nigroestriatais ou impulsos nervosos para a sua atividade; (3) sua duração de ação é maior do que a da levodopa, com menos alterações "liga-desliga"; (4) são mais seletivos do que a levodopa em subpopulações específicas de receptores para dopamina, e (5) sua tendência de gerar radicais livres lesivos é menor. Os benefícios que os agonistas diretos dos receptores de dopamina causam na escala UPDRS são menores do que os que ocorrem com a levodopa ou com a estimulação encefálica (ver Tabelas 15-3 e 15-4 para comparar os benefícios relativos de vários procedimentos usados no tratamento da doença de Parkinson). A posologia dos agonistas dopaminérgicos diretos está geralmente limitada pelos efeitos colaterais, como náuseas e vômitos.

A bromocriptina, a pergolida e a lisurida são aminas derivadas do ergot que têm em comum uma subestrutura dopamina-símile, como aparece na Figura 15-5. Essas substâncias podem ser usadas isoladamente ou em conjunto com levodopa-carbidopa. A eficácia tende a diminuir à medida que a doença progride. A bromocriptina é a substância mais antiga e mais bem estudada desse grupo de fármacos. Trata-se de um potente agonista de receptores D_2 e um antagonista fraco do receptor D_1. Quando combinado ao tratamento com levodopa, o fármaco pode aliviar o fenômeno "liga-desliga", o que pode ser útil em pacientes que não respondem à associação levodopa-carbidopa. Os pacientes em tratamento com bromocriptina não podem interromper o uso de levodopa-carbidopa, pois caso contrário ocorreria um dramático aumento nos sintomas do parkinsonismo.

A pergolida é um potente agonista de receptores D_1, D_2 e D_3. Em consequência de sua prolongada ação, a pergolida pode reduzir as discinesias induzidas pela levodopa e aumentar o tempo "ligado" após o início das flutuações "liga-desliga". Um terceiro derivado do ergot, a lisurida, é mais potente do que a bromocriptina e é, primordialmente, um agonista do receptor D_2, sendo também agonista de receptores para 5-HT; esse fármaco não está disponível nos Estados Unidos.

Os efeitos adversos dessas aminas derivadas do ergot são similares e incluem MIAs, alterações mentais (confusão e psicose) e hipotensão ortostática. Os efeitos colaterais orais incluem xerostomia, sialadenite, disgeusia, estomatite, gengivite, glossite, abscessos periodontais, disfagia e dores mandibulares. Efeitos colaterais raros são fibrose pleural ou retropleural (associada à atividade agonista[35] sobre receptores 5-HT_{2A} ou 5-HT_{2B}) e *livedo reticularis*,

uma erupção cutânea avermelhada das extremidades inferiores. Os efeitos adversos geralmente são reversíveis pela retirada do fármaco. Em alguns pacientes, a pergolida pode causar alucinações, arritmias cardíacas, hepatotoxicidade, piora das discinesias e episódios repentinos de "congelamento" e sonolência. A lisurida também parece causar sonolência e alterações psiquiátricas maiores do que a bromocriptina, o que pode ser resultado de suas propriedades triptaminérgicas.

O pramipexol, o ropinirol e a rotigotina são agonistas de receptores dopaminérgicos não derivados do ergot (Fig. 15-7). Acredita-se que seu efeito anti-parkinsoniano seja causado pela atividade sobre o receptor D_2 ou D_3, mas também pode haver um componente neuroprotetor. Inicialmente esses agentes podem ser usados como monoterapia (risco reduzido de discinesia em comparação com a levodopa) ou como um suplemento ao tratamento com a levodopa para reduzir sua propensão a flutuações (fenômeno "liga-desliga"). Acredita-se que a rotigotina também estimule receptores D_1.

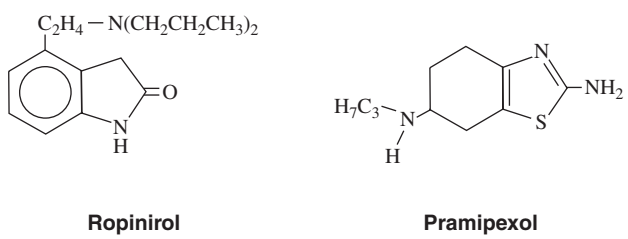
O pramipexol é eliminado primariamente por via renal (96%), enquanto o ropinirol é metabolizado principalmente pela isoforma CYP1A2. A ciprofloxacina pode inibir a CYP1A2 e aumentar significativamente as concentrações sanguíneas de ropinirol. A rotigotina foi comercializada na forma de adesivo de liberação gradual com o objetivo de reduzir as oscilações dos níveis sanguíneos e pode ser importante quando a adesão ao tratamento ou a incapacidade de usar preparações orais forem problemáticas. O fármaco é eliminado principalmente por conjugação e excreção renal, mas também pode parcialmente sofrer desalquilação oxidativa.

O pramipexol e o ropinirol também foram aprovados para o tratamento da "síndrome da perna inquieta" (SPI). Trata-se de um distúrbio sensório-motor associado a um forte impulso de mover as pernas, geralmente em homens e à noite. Há uma grande incidência de SPI em pacientes que fazem diálise renal, mas também pode ser observada antes do desenvolvimento da doença de Parkinson e em outros distúrbios, incluindo a doença bipolar. Os agonistas de dopamina têm efeito limitado sobre a SPI, levando alguns a questionar a conveniência do seu uso frente aos efeitos colaterais, como sono repentino ou aumento de comportamentos compulsivos ou agressivos. Tratamentos anteriores para a SPI baseavam-se em levodopa, opioides, benzodiazepínicos, clonidina e baclofeno. Anticonvulsivantes como a lamotrigina também podem ser úteis em alguns pacientes. É comum o uso de aripiprazol para tratamento da SPI.

Diversos efeitos colaterais foram observados com o uso de agonistas dopaminérgicos diretos. Podem ocorrer hipotensão postural, e edema periférico; relatam-se também astenia (fraqueza), fadiga e sonolência.

Alguns pacientes, geralmente os de idade mais avançada e em estágio mais grave da doença, apresentam sonolência diurna e já dormiram durante a realização de atividades diurnas, incluindo dirigir.[68] Uma explicação para esse problema é que os agonistas D_1 parecem produzir efeito despertante, enquanto os autorreceptores pré-sinápticos D_2 (forma curta) aumentam a sonolência e os pós-sinápticos D_2 (forma longa) medeiam o despertar. Acredita-se que a estimulação do receptor D_3 também produza sonolência. Baixas doses de agonistas D_2 parecem estimular preferencialmente os receptores D_2 curtos pré-sinápticos.[48]

Têm sido relatados também insônia, alucinações e crises de pânico. Os efeitos colaterais motores incluem discinesias e reações extrapiramidais. Alguns pacientes manifestaram aumento de impulso (*drive*) comportamental e dificuldade em controlar a compulsão ao jogo, à atividade sexual e o apetite.[55] Têm sido relatados efeitos colaterais gastrintestinais como náuseas, constipação, xerostomia, sialorreia e disgeusia. A rotigotina tem uma maior incidência de reações cutâneas associadas aos adesivos dérmicos e ao fármaco.



Ropinirol **Pramipexol**

FIGURA **15-7** Fórmulas estruturais do ropinirol e do pramipexol.

Agonistas dopaminérgicos de ação direta isoladamente podem começar a perder a sua eficácia clínica após um ou dois anos. Algumas vezes a eficácia clínica é restaurada pela mudança por um agonista dopaminérgico diferente. Os agonistas dopaminérgicos têm sido utilizados como coadjuvantes no tratamento anti-parkinsoniano. Em combinação com a levodopa-carbidopa, esses fármacos permitem redução das doses de levodopa, e consequentemente as respostas "liga-desliga" e outros efeitos colaterais. A maioria dos ensaios clínicos com agonistas de dopamina foram conduzidos em pacientes sob tratamento com outras substâncias anti-Parkinson ou cujas condições são refratárias aos tratamentos convencionais. O fato de nenhum desses pacientes responder aos agonistas de dopamina é encorajador.

A apomorfina foi reconhecida como agonista dopaminérgico desde 1951, mas é pouco utilizada clinicamente por causa de seu efeito nauseoso. Ela foi "redescoberta" e aprovada pela FDA como um agente que reverte os períodos de "desligado"; para essa indicação a injeção subcutânea pode ser mais eficaz do que o tratamento oral.

Fármacos com Atividade Antimuscarínica

Antes da descoberta da levodopa, os fármacos-padrão para o tratamento da doença de Parkinson eram os agentes antimuscarínicos. Essas substâncias agem de modo a restaurar o balanço dopaminérgico/colinérgico por antagonismo da ação da acetilcolina, e também podem inibir a recaptura de dopamina. Os fármacos antimuscarínicos não são agentes anti-parkinsonianos muito eficazes, mas os tremores respondem melhor a esses fármacos do que a levodopa/carbidopa.

Os fármacos antimuscarínicos produzem sedação e, em doses altas, podem causar alucinações visuais e mudanças de humor. O triexifenidil tem sido relatado como uma potencial substância de abuso, e os pacientes com doença de Parkinson podem simular os sinais do parkinsonismo para obter o fármaco. Doses tóxicas de fármacos antimuscarínicos podem causar distúrbios mentais graves, como excitação, confusão, alucinações, delírio, depressão, coma e paralisia bulbar. Em função do bloqueio de receptores muscarínicos, essas substâncias podem causar xerostomia; aumentar a pressão intraocular no glaucoma de ângulo fechado; além de causar taquicardia, palpitações, arritmias, retenção urinária, constipação e taquipneia.

No estriado encontram-se receptores muscarínicos e nicotínicos da acetilcolina. Apesar de, em geral, não serem usados tratamentos nicotínicos, o tabagismo (que pode ser considerado um sistema inalatório de administração de nicotina) é relatado como protetor contra a doença de Parkinson.[63] Isso é um paradoxo, porque muitos componentes do tabaco são reconhecidamente maléficos (p. ex., monóxido de carbono) ou produzem inflamação.[5]

Outros Fármacos

Amantadina

Os efeitos anti-parkinsonianos da amantadina, um agente antiviral, revelaram-se quando a substância foi usada no tratamento de uma infecção viral em um paciente portador de doença de Parkinson. O mecanismo de ação da amantadina é desconhecido, mas já foi proposto que o fármaco (1) impede a recaptura e facilita a liberação de dopamina; (2) tem propriedades anticolinérgicas modestas e (3) bloqueia o receptor de glutamato N-metil-D-aspartato (NMDA), o que poderia contribuir para reduzir a neurotoxicidade e as discinesias induzidas pela neuroestimulação. Outros análogos da amantadina (p. ex., memantina) encontram-se em ensaios quanto à atividade anti-parkinsoniana. O bloqueio da transmissão glutamatérgica com antagonistas de aminoácidos excitatórios é um novo conceito para o tratamento anti-parkinsoniano. É possível a existência de um balanço entre glutamato e dopamina nos gânglios da base, que pode ser melhorado com

antagonistas de glutamato. Entretanto, ao passo que esses agentes também podem ser neuroprotetores, os antagonistas de glutamato podem afetar negativamente a formação de memória.

A amantadina é, em geral, prescrita em combinação com a associação levodopa-carbidopa resultante do efeito aditivo demonstrado pela coadministração desses fármacos. Isoladamente, sua eficácia diminui após algumas semanas. A amantadina é provavelmente mais bem utilizada (1) isoladamente nos primeiros estágios da doença, quando os sintomas são problemáticos, mas não são graves; (2) isoladamente para o tratamento de pacientes que não respondem bem à levodopa; ou (3) em conjunto com a levodopa-carbidopa quando se necessita de uma resposta mais benéfica.

Aproximadamente 80% a 90% da amantadina são eliminados intactos na urina, sendo que ocorre acúmulo em pacientes com função renal comprometida. Esse acúmulo pode levar a manifestações tóxicas de confusão, alucinações, psicose tóxica, convulsões e coma. Semelhante aos agonistas dopaminérgicos de ação direta, a amantadina pode causar *livedo reticularis* nas extremidades inferiores. Os efeitos colaterais mais comuns incluem anorexia, insônia, náuseas, vômitos, tonturas, MIAs, delírios, edema, e sudoração. Esses efeitos colaterais não são graves e são subsequentemente limitados pelo desenvolvimento da tolerância. O riluzol está aprovado para tratamento da esclerose lateral amiotrófica; esse fármaco apresenta propriedades antagonistas glutamatérgicas no receptor NMDA e certo bloqueio de canais de Na^+ e Ca^{2+}. Essas propriedades são tidas como de valor para redução dos processos neurodegenerativos que podem participar na doença de Parkinson. Apesar de os estudos com animais parecerem promissores, em seres humanos ainda não foram demonstradas vantagens clínicas.[31,43]

Antioxidantes

A selegilina (também conhecida como deprenil)[vii] e o tocoferol são a base do estudo DATATOP (Deprenyl and Tocopherol Antioxidant Therapy of Parkinsonism),[53] um grande projeto clínico com o propósito de testar a eficácia da selegilina e antioxidantes na doença de Parkinson. Os resultados dos estudos com o tocoferol mostraram-se pouco significativos, tanto isoladamente quanto com a selegilina.

Bloqueadores de receptores β-adrenérgicos

O propranolol e o nadolol revelaram-se úteis no tratamento do tremor da doença de Parkinson. O fato de o nadolol não penetrar no encéfalo sugere a participação dos receptores β-adrenérgicos periféricos no tremor parkinsoniano. Uma vez que a liberação de norepinefrina encefálica também pode estar reduzida no parkinsonismo, a L-treo-3,4-diidroxifenilserina, um precursor da norepinefrina transportado para o encéfalo, tem sido usada com sucesso para reduzir a depressão no Parkinson-plus ou no distúrbio de atrofia múltipla de sistemas.

Benzodiazepínicos

O benzodiazepínico clonazepam pode ser eficaz no tratamento de alguns aspectos da doença de Parkinson provavelmente por sua atividade GABAérgica. Apesar de o baclofeno e outros agonistas $GABA_B$ não terem mostrado eficácia na doença de Parkinson, as conhecidas e importantes vias GABAérgicas dos gânglios da base sugerem que a manipulação da transmissão GABAérgica pode ser uma estratégia válida para o tratamento dessa doença.

Antidepressivos

Os antidepressivos podem ser úteis em pacientes com doença de Parkinson que possam apresentar depressão. Substâncias mais antigas também podem contribuir com ação antimuscarínica, o que pode reduzir os tremores. Novos agentes seletivos podem ser usados quando não for desejável o aumento dos efeitos anticolinérgicos.

Fármacos antipsicóticos

Conforme comentado anteriormente, alguns pacientes com doença de Parkinson podem experimentar sinais psicótico-símiles, seja pela doença ou pelos fármacos usados em seu tratamento. Os fármacos antipsicóticos atípicos parecem úteis por causa de seus mínimos efeitos extrapiramidais.

Usos Terapêuticos Gerais

Existem poucas dúvidas de que a combinação de levodopa e carbidopa configura o melhor tratamento anti-parkinsoniano disponível atualmente. Entretanto, pelos importantes efeitos colaterais associados à terapia com levodopa e ao seu limitado tempo de eficácia, outros fármacos e suas combinações são comumente utilizados. Alguns profissionais iniciam o tratamento com selegilina, um agonista dopaminérgico, amantadina ou agentes antimuscarínicos. Quando a doença é considerada moderada, a levodopa-carbidopa e um inibidor da COMT podem ser adicionados, apesar de não haver nenhuma evidência objetiva para adiar o tratamento com levodopa até a doença ter progredido. Ainda existe um grande interesse em fármacos que possam proporcionar um efeito neuroprotetor e reduzir a progressão da doença. Finalmente, o uso continuado da levodopa geralmente resulta em uma ausência de resposta ao fármaco. Nesse estágio, realizam-se intervalos de descanso do fármaco e agentes coadjuvantes são introduzidos.[15]

TRATAMENTO CIRÚRGICO

O progresso nas técnicas de imagem do cérebro propiciou o aperfeiçoamento de manobras cirúrgicas para o tratamento da doença de Parkinson. A ablação do globo pálido ou do tálamo, ou a estimulação do tálamo, do globo pálido, de núcleos pedúnculopontinos e do núcleo subtalâmico (estimulação profunda do encéfalo–núcleo subtalâmico) são manobras que podem reduzir os distúrbios motores de pacientes com doença de Parkinson. Antes da cirurgia, nem sempre se pode prever se a ablação ou a estimulação serão eficazes. O efeito presumido da cirurgia é reduzir a excessiva atividade neuronal excitatória ou, por estimulação, aumentar o tônus inibitório. A eficácia parece ser semelhante à da levodopa e os benefícios estão aparentemente relacionados com a função dopaminérgica.[65] As vias eferentes do núcleo subtalâmico parecem ser excitatórias e mediadas por glutamato, da mesma forma que as vias córtico-subtalâmicas. A estimulação encefálica do globo pálido ou do núcleo subtalâmico pode reduzir o tremor associado ao parkinsonismo; para isso, eletrodos profundos no encéfalo devem ser cirurgicamente posicionados e o paciente leva um neuroestimulador alimentado a bateria implantado próximo à clavícula.

Outra questão sobre o tratamento da doença de Parkinson envolve o implante de pequenos fragmentos de tecido encefálico ou de tecido da medula suprarrenal do próprio paciente (transplante autógeno de células cromafins) no núcleo caudado ou putâmen.[21] Esses tecidos liberam catecolaminas, principalmente epinefrina e norepinefrina, mas na ausência de influências adrenocorticais, a síntese de epinefrina diminui e a razão dopamina/norepinefrina aumenta. Uma vantagem sugerida para tais transplantes é que eles também podem liberar fatores de crescimento, os quais podem encontrar-se deficientes em pacientes com doença de Parkinson. Esses pacientes mostram melhora inicial, mas os resultados a longo prazo não parecem ser extremamente positivos. Alguns pacientes continuam a melhorar durante cinco anos. Há também interesse no desenvolvimento de células liberadoras de dopamina usando técnicas de cultura de células-tronco.

FÁRMACOS EMPREGADOS EM OUTROS DISTÚRBIOS DE MOVIMENTO

Diversas doenças menos comuns do que a de Parkinson também causam distúrbios de movimento. Essas morbidades incluem a doença de Huntington (coreia de Huntington), síndrome de Gilles de la Tourette (síndrome de Tourette), doença de Wilson e síndromes distônicas. Apesar de esses distúrbios de movimento serem mais refratários a farmacoterapia do que a doença de Parkinson, alguns fármacos são benéficos e aprofundaram nosso conhecimento sobre o papel dos gânglios da base no controle motor.

[vii]Nota da Revisão Científica: "Selegilina" é a única forma registrada pela lista DCB da Anvisa.

A doença de Huntington, provavelmente a mais conhecida desses distúrbios, é caracterizada por hipercinesias coreicas e demência e é causada por um erro genético no gene huntingtina e subsequente erro na síntese dessa proteína, que contém um excesso de repetições de poliglutamina. A alteração patológica na doença de Huntington é a degeneração de neurônios GABAérgicos no estriado e a expressão de coreias: uma menor capacidade para interromper "programas motores" indesejados, o que se manifesta na forma de movimentos incontrolados de grandes grupos de músculos (dos ombros ou da cabeça), levando a movimentos estranhos e indesejados. A estratégia utilizada no parkinsonismo ("reposição" do neurotransmissor ausente) não se revelou eficaz na doença de Huntington, uma vez que os agonistas dos receptores GABA e vários inibidores do catabolismo do GABA produziram resultados clínicos desapontadores. A intervenção mais eficaz consiste em antagonizar a dopamina e, consequentemente, reajustar o balanço dopamina/acetilcolina. Os fármacos antipsicóticos, que são potentes antagonistas dopaminérgicos, podem ser úteis para determinados sintomas da coreia. Um fármaco que depleta dopamina, a tetrabenazina, também tem sido útil na doença de Huntington. Em estágios mais avançados da doença, a terapia com fármacos é ineficaz.

A síndrome de Tourette é caracterizada por tiques fônicos e motores e maneirismos complexos. Sua fisiopatologia não é bem compreendida; entretanto, ela pode ter propriedades em comum com a doença obsessivo-compulsiva, a qual tem sido associada a distúrbios do córtex órbito-frontal e do gânglio da base relativos à regulação de programações motoras.[1] Os sintomas da síndrome de Tourette respondem a medicação antipsicótica (p. ex., haloperidol, flufenazina e pimozida). Entretanto, a eficácia desses compostos é de curta duração. Muitas novas abordagens estão sendo investigadas, incluindo diversos fármacos antipsicóticos atípicos. Paradoxalmente, verificou-se que a pergolida (agonista de receptores dopaminérgicos) é eficaz e bem tolerada, embora seu uso envolva certo risco de lesão de valvas cardíacas). Além disso, alguns resultados benéficos foram relatados com a clonidina, um agonista α_2-adrenérgico.[56]

A doença de Wilson, um distúrbio hereditário do metabolismo do cobre, caracteriza-se por lesões hepáticas; uma mancha marrom característica nas bordas da córnea; e diversos distúrbios motores, incluindo acinesia, rigidez e distonia. Geralmente, a doença de Wilson pode ser controlada quelando-se o excesso de cobre com penicilamina. Entretanto, se o tratamento for iniciado tardiamente no decurso da doença, a penicilamina pode não controlar os sintomas neurológicos. Nessa circunstância, a levodopa e os fármacos anti-parkinsonianos anticolinérgicos são úteis.

Muitas síndromes distônicas comuns, como a distonia de torsão e o torcicolo espasmódico, são extremamente refratárias a terapia com fármacos. Baixas doses de levodopa e altas doses de bromocriptina e lisurida têm efeitos benéficos moderados, principalmente em pacientes jovens. Em função da eficácia dos agentes antimuscarínicos e dos fármacos que interrompem a transmissão colinérgica, sugeriu-se que a hiperatividade colinérgica poderia ser responsável pelas distonias, mas a patologia subjacente e a causa dessas síndromes permanecem desconhecidas. Altas doses de anti-parkinsonianos antimuscarínicos também são úteis em pacientes jovens, provavelmente porque tais pacientes podem tolerar melhor os efeitos colaterais. A toxina botulínica A, que inibe a liberação de acetilcolina em neurônios colinérgicos, pode ser de valor no tratamento de certas distonias. Fármacos antimuscarínicos também podem ser úteis no tratamento de distonias focais.[44]

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Doença de Parkinson

Pacientes com doença de Parkinson não tratada enfrentam muitos desafios potenciais para manter uma saúde bucal adequada. Os comprometimentos motores orofaciais da doença de Parkinson incluem distúrbios de mastigação, deglutição e fala, que podem ser diferentes das incapacidades motoras em extremidades e podem não responder a farmacoterapia da mesma forma. As funções da musculatura dos maxilares alteram-se pela redução da atividade voluntária e rítmica. O tratamento melhora tanto a velocidade dos movimentos como a força da musculatura dos maxilares.[58] Os pacientes com doença de Parkinson têm dificuldade em sustentar movimentos repetitivos, como os utilizados para escovar os dentes ou passar o fio dental. As escovas elétricas podem ajudar a superar parte desses problemas, embora pacientes com rigidez ("congelamento") ainda apresentem dificuldades e necessitem de ajuda. Tremor da boca e discinesias também podem fazer com que o cuidado da saúde bucal seja um desafio para o dentista; as restaurações protéticas também podem constituir um desafio adicional pela presença de movimentos bucais incontrolados.

As discinesias bucais são possivelmente exacerbadas pelos problemas dentários e alguns pesquisadores têm relatado melhoras após tratamento dentário ou após correção da função das arcadas dentárias.[44] A avaliação do valor desses tratamentos deve levar em conta que o curso da doença de Parkinson pode ser flutuante e influenciado em algum grau pelos tratamentos placebo.[32]

Os pacientes com doença de Parkinson podem apresentar xerostomia ou, menos frequentemente, sialorreia, além de náuseas e vômitos com mais frequência do que outros pacientes com possíveis efeitos adversos na saúde bucal. A redução do ácido gástrico em pacientes idosos pode induzir os cuidadores a administrar levodopa juntamente com sucos ácidos, o que pode ter impacto sobre o esmalte e a dentina. Os pacientes com doença de Parkinson que conseguem executar regularmente os procedimentos de higiene bucal não apresentam risco aumentado de desenvolverem problemas dentários.[27]

Os pacientes com doença de Parkinson relatam altos níveis de ansiedade, o que pode estar associado à doença e possivelmente com alguns dos tratamentos. Esses pacientes podem reagir lentamente à dor e não relatar com rapidez os danos teciduais progressivos. Eles têm dificuldade em manter a estabilidade postural e o caminhar normal, estando mais propensos a quedas; assim, é importante serem auxiliados para entrar e sair do consultório. Além da rigidez motora ("congelamento"), esses pacientes podem ter dificuldade para compreender ou lembrar instruções longas; assim, tanto para eles como para os acompanhantes os planos de tratamento e as instruções sobre os medicamentos devem ser fornecidos por escrito. A hipotensão ortostática pode estar presente, assim deve-se permitir que os pacientes mudem de posição lentamente para estabilizar a pressão sanguínea. Durante o procedimento, deve-se considerar a dificuldade do paciente em deglutir, por isso pode ser útil controlar atentamente a salivação e não inclinar em demasia a cadeira.

A doença de Parkinson é uma disfunção motora e para tanto deve-se ter o cuidado de não usar substâncias que possam comprometer ainda mais essa função. Diversos agentes empregados em Odontologia devem ser cuidadosamente escolhidos e dosados. Fármacos que possam deprimir a função respiratória precisam ter suas doses apropriadamente ajustadas de acordo com o peso, a idade e a condição física do paciente. Medicamentos opioides, barbitúricos, relaxantes musculares (de ação central e periférica) e alguns antibióticos (clindamicina[61] e aminoglicosídeos) devem ser usados com precaução.

Levodopa

Houve a recomendação para que os pacientes sejam agendados para o tratamento dentro de 60 a 90 minutos após sua dose de levodopa de modo a reduzir a incapacidade durante o tratamento. Entretanto, para alguns pacientes esse período pode levar a uma maior incidência de discinesias durante a consulta por causa da exposição pulsátil do encéfalo a uma concentração elevada de dopamina no pico da curva de absorção. Os movimentos faciais induzidos pela levodopa podem causar numerosos problemas dentários incluindo inflamação, lesões de estruturas orais, protrusão de dentes anteriores (por pressão da língua) e dificuldade em colocar e manter próteses totais em posição. As discinesias podem tornar-se tão graves que chegam a interferir na deglutição, fala e respiração.

A levodopa e outros agentes anti-parkinsonianos podem causar disgeusia (alteração da sensação de sabor), possivelmente explicada pela perda do olfato. Essa reação não é observada quando a levodopa é combinada com um inibidor de descarboxilase.

É comum o desenvolvimento de tolerância à hipotensão ortostática induzida pela levodopa. Entretanto, o paciente ainda pode apresentar episódios de hipotensão, talvez mais frequentemente após os reajustes da posologia. A hipotensão ortostática pode ser um problema em particular para o dentista por causa da posição reclinada do paciente durante a consulta. Se ela persistir, pode ser necessário reduzir a dosagem da levodopa para controlá-la.

Muitas interações medicamentosas que envolvem a levodopa são potencialmente preocupantes para o dentista. Alguns pesquisadores acreditam que esse fármaco sensibiliza o coração a arritmias induzidas pela epinefrina. O mecanismo responsável por esse efeito é desconhecido, mas a ação excitatória da levodopa no coração pode resultar de uma ação da dopamina sobre os receptores β_1-adrenérgicos cardíacos. Apesar de alguns clínicos acreditarem que essa interação gera uma contraindicação válida para o uso de anestésicos locais com vasoconstritores em pacientes sob tratamento com levodopa, o significado clínico dessas interações ainda não está determinado. O uso de fenotiazinas (incluindo a prometazina), hidroxizina e metoclopramida como antieméticos não deve ser indicado a pacientes sob tratamento com levodopa. Tais fármacos podem exacerbar as irregularidades motoras da doença de Parkinson em decorrência do bloqueio dos receptores dopaminérgicos. A domperidona (antagonista periférico de receptores dopaminérgicos) é um antiemético útil, não disponível nos Estados Unidos. Os analgésicos podem ser usados em associação à levodopa, porém se for necessária anestesia geral, deve-se consultar o médico do paciente. A piridoxina (vitamina B_6), presente em preparações multivitamínicas de venda livre, antagoniza o efeito anti-parkinsoniano da levodopa pois aumenta a conversão de levodopa em dopamina na periferia. Esse antagonismo não ocorre quando um inibidor periférico da descarboxilase é administrado conjuntamente com a levodopa.

A levodopa e os fármacos anticolinérgicos podem induzir alucinações. A adição de fármacos coadjuvantes como a carbidopa elevam a dopamina no SNC e contribuem para esse efeito adverso.

Agonistas Dopaminérgicos, Amantadina e Selegilina

Os efeitos colaterais dos agonistas dopaminérgicos, da amantadina e da selegilina estão normalmente relacionados com os seus efeitos (direta ou indiretamente) estimulantes de receptores dopaminérgicos. Caso qualquer desses medicamentos tenha sido iniciado recentemente, podem ocorrer náuseas e vômitos transitórios. Um paciente agendado para consulta dentária nesse período estará mais suscetível a gagueira, náuseas e vômitos. Por causa da hipotensão que ocorre ao início do tratamento, devem tomar-se as mesmas precauções descritas para a levodopa. Os agonistas dopaminérgicos podem causar discinesia oral semelhante à produzida pela levodopa. Os novos agonistas dopaminérgicos seletivos podem causar sonolência diurna em alguns pacientes e, portanto, deve-se ter precaução ao planejar tratamentos com sedativos ou opioides. Em alguns casos, os agonistas dopaminérgicos derivados do ergot podem ser usados, o que pode levar a danos valvares cardíacos e, consequentemente, sopros (sons de regurgitação cardíaca). Em alguns casos, pode ser necessária uma cobertura antibiótica profilática. Essas questões são semelhantes em pacientes sob tratamento para a síndrome das pernas inquietas.[25]

Apesar de acreditar-se que os inibidores de MAO-B produzem um bloqueio seletivo da MAO, os alertas constantes em bula sobre possíveis interações medicamentosas com petidina, outros opioides, antidepressivos e vários alimentos, são sugestivos da importância de um cuidadoso escrutínio sobre as potenciais interações entre esses fármacos e alimentos. Alguns inibidores da MAO-B estão disponíveis em comprimidos solúveis "de desintegração oral". Embora nenhum relato adverso tenha ainda sido associado a essa via de administração, os dentistas estão em posição de avaliar os efeitos adversos orais.

Inibidores da Catecol-O-Metiltransferase

Com vasoconstritores (p. ex., epinefrina), os inibidores da COMT têm causado interações medicamentosas como taquicardia, aumento na pressão sanguínea ou arritmias. Com ansiolíticos, antihistamínicos sedativos, analgésicos opioides e outros fármacos

FÁRMACOS ANTI-PARKINSONIANOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Anticolinérgicos	
Benztropina[i]	
Biperideno	Akineton, Cinetol
Prociclidina[i]	
Triexifenidil[i]	
Outros fármacos com atividade anticolinérgica	
Difenidramina	Difenidrin, Trimedal
Etopropazina[i]	Parsidol
Precursor da dopamina e inibidores da descarboxilase	
Carbidopa[i]	
Levodopa[i]	Prolopa
Levodopa + benserazida	Cronomet, Parkidopa, Sinemet
Levodopa + carbidopa	Stalevo
Levodopa + carbidopa + entacapona	
Agonistas de receptores dopaminérgicos	
Apomorfina[i]	
Bromocriptina	Parlodel
Pergolida[i]	Sifrol
Pramipexol	Requip
Ropinirol	
Rotigotina[i]	
Outros fármacos anti-parkinsonianos	
Amantadina	Mantidan
Memantina	Alois, Ebix
Riluzol	Rilutek
Entacapona	Comtan
Rasagilina[i]	Deprilan, Jumexil, Niar
Selegilina (L-deprenil)	Tasmar
Tolcapona	

[i]Nota da Revisão Científica: Atualmente não disponível no Brasil.

ALGUNS FÁRMACOS PARA OUTROS DISTÚRBIOS DE MOVIMENTO

Nomes não comerciais (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Clonidina	Clonidin, Atensina
Flufenazina	Flufenan
Gabapentina	Gamibetal, Neurontin
Haloperidol	Haldol, Halo, Perladol
Nadolol	Corgard
Pimozida	Orap
Primidona	Primidon
Propranolol	Inderal, Propacor, Rebaten
Tetrabenazina[i]	Xenazine

[i]Nota da Revisão Científica: Atualmente não disponível no Brasil.

com propriedades depressivas do SNC, ocorre aumento dos efeitos sedativos. Alguns antibióticos usados em Odontologia (p. ex., ampicilina, eritromicina) podem reduzir a eliminação da entacapona por interferência na eliminação biliar.

Agentes Anticolinérgicos

Um paciente em uso de agentes antimuscarínicos pode apresentar efeitos colaterais antimuscarínicos típicos. A xerostomia pode aumentar a incidência de cáries, prejudicar a deglutição, aumentar a probabilidade de doenças dos tecidos moles da cavidade oral, e dificultar a fala. Fármacos cujos efeitos colaterais somam-se aos dos anti-parkinsonianos anticolinérgicos são os anti-histamínicos, antidepressivos tricíclicos e outros agentes com efeitos antimuscarínicos. Reações adversas e interações medicamentosas envolvendo fármacos antimuscarínicos são mais bem discutidas no Capítulo 9.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Albin RL, Mink JW: Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci* 29:175-182, 2006.
2. Alcaro A, Huber R, Panksepp J: Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective. *Brain Res Rev* 56:283-321, 2007.
3. Aravamuthan BR, Muthusamy KA, Stein JF: Topography of cortical and subcortical connections of the human pedunculopontine and subthalamic nuclei. *Neuroimage* 37:694-705, 2007.
4. Barcia C, Bautista V, Sánchez-Bahillo A, et al: Changes in vascularization in substantia nigra pars compacta of monkeys rendered parkinsonian. *J Neural Transm* 112:1237-1248, 2005.
5. Barr J, Sharma CS, Sarkar S, et al: Nicotine induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor kappa B in rat mesencephalic cells. *Mol Cell Biochem* 297:93-99, 2007.
6. Baumgärtner U, Buchholz HG, Bellosevich A, et al: High opiate receptor binding potential in the human lateral pain system. *Neuroimage* 30:692-699, 2006.
7. Belin AC, Westerlund M: Parkinson's disease: a genetic perspective. *FEBS J* 275: 1377-1383, 2008.
8. Bodis-Wollner I: Neuropsychological and perceptual defects in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord* 9(Suppl 2):S83-S89, 2003.
9. Bogaerts VI, Theuns J, van Broeckhoven C: Genetic findings in Parkinson's disease and translation into treatment: a leading role for mitochondria? *Genes Brain Behav* 7:129-151, 2007.
10. Braak H, Bohl JR, Muller CM, et al: Stanley Fahn Lecture 2005. The staging proceeding for inclusion body pathology associated with sporadic Parkinson's disease reconsidered. *Mov Disord* 21:2042-2051, 2006.
11. Braak H, Sastre M, Bohl JR, et al: Parkinson's disease: lesions in dorsal horn layer I, involvement of parasympathetic and sympathetic pre- and postganglionic neurons. *Acta Neuropathol* 113:421-429, 2007.
12. Cash R, Raisman R, Ploska A, et al: Dopamine D-1 receptor and cyclic AMP-dependent phosphorylation in Parkinson's disease. *J Neurochem* 49:1075-1083, 1987.
13. Charles PD, Esper GJ, Davis TL: A definition of "on": patient diaries compared to the UPDRS. *Parkinsonism Relat Disord* 5:99-101, 1999.
14. Chudler EH, Dong WK: The role of the basal ganglia in nociception and pain. *Pain* 60:3-38, 1995.
15. Corona T, Rivera C, Otero E, et al: A longitudinal study of the effects of an L-dopa drug holiday on the course of Parkinson's disease. *Clin Neuropharmacol* 18:325-332, 1995.
16. Dagher A, Nagano-Saito A: Functional and anatomic magnetic resonance imaging in Parkinson's disease. *Mol Imaging Biol* 9:234-242, 2007.
17. Dhariwala FA, Rajadhyaksha MS: An unusual member of the cdk family: cdk5. *Cell Mol Neurobiol* 28:351-369, 2008.
18. Doder M, Rabiner EA, Turjanski N, et al: Tremor in Parkinson's disease and serotonergic dysfunction: an 11C-WAY 100635 PET study. *Neurology* 60:601-605, 2003.
19. Double KL, Rowe DB, Hayes M, et al: Identifying the pattern of olfactory deficits in Parkinson disease using the brief smell identification test. *Arch Neurol* 60:545-549, 2003.
20. Doya K: Complementary roles of basal ganglia and cerebellum in learning and motor control. *Curr Opin Neurobiol* 10:732-739, 2000.
21. Drucker-Colín R, Verdugo-Díaz L: Cell transplantation for Parkinson's disease: present status. *Cell Mol Neurobiol* 24:301-316, 2004.
22. Elbaz A, Tranchant C: Epidemiologic studies of environmental exposures in Parkinson's disease. *Neurol Sci* 262:37-44, 2007.
23. Fahn S; Parkinson Study Group: Does levodopa slow or hasten the rate of progression of Parkinson's disease? *J Neurol* 252(Suppl 4):IV-37-IV-42, 2005.
24. Fornai F, Schlüter OM, Lenzi P, et al: Parkinson-like syndrome induced by continuous MPTP infusion: convergent roles of the ubiquitin-proteasome system and alpha-synuclein. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:3413-3418, 2005.
25. Friedlander AH, Mahler ME, Yagiela JA: Restless leg syndrome manifestations, treatment and dental implications. *J Am Dent Assoc* 137:755-761, 2006.
26. Fujita M, Imaizumi M, Zoghbi SS, et al: Kinetic analysis in healthy humans of a novel positron emission tomography radioligand to image the peripheral benzodiazepine receptor, a potential biomarker for inflammation. *Neuroimage* 40:43-52, 2008.
27. Fukayo S, Nonaka N, Shimizu, T, et al: Oral health of patients with Parkinson's disease: factors related to their better dental status. *Tohoku J Exp Med* 201:171-179, 2003.
28. Gasser T: Update on the genetics of Parkinson's disease. *Mov Disord* 22(Suppl 17):S343-S350, 2007.
29. Gerhard A, Pavese N, Hotton G, et al: In vivo imaging of microglial activation with [11C](R)-PK11195 PET in idiopathic Parkinson's disease. *Neurobiol Dis* 21:404-412, 2006.
30. Giladi N, McDermott MP, Fahn S, et al: Freezing of gait in PD: prospective assessment in the DATATOP cohort. *Neurology* 56:1712-1721, 2001.
31. Gilgun-Sherki Y, Melamed E, Ziv I, et al: Riluzole, an inhibitor of glutamatergic transmission, suppresses levodopa-induced rotations in 6-hydroxydopamine-lesioned rats. *Pharmacol Toxicol* 93:54-56, 2003.
32. Goetz CG, Leurgans S, Raman R; Parkinson Study Group: Placebo-associated improvements in motor function: comparison of subjective and objective sections of the UPDRS in early Parkinson's disease. *Mov Disord* 17:283-288, 2002.
33. Goldman SM, Tanner CM, Oakes D, et al: Head injury and Parkinson's disease risk in twins. *Ann Neurol* 60:65-72, 2006.
34. Goldman SM, Tanner CM, Olanow CW, et al: Occupation and parkinsonism in three movement disorders clinics. *Neurology* 65:1430-1435, 2005.
35. Gornemann T, Hubner H, Gmeiner P, et al: Characterization of the molecular fragment that is responsible for agonism of pergolide at serotonin 5-HT2B and 5-HT2A receptors. *J Pharmacol Exp Ther* 324:1136-1145, 2008.
36. Hanagasi HA, Ayribas D, Baysal K, et al: Mitochondrial complex I, II/III, and IV activities in familial and sporadic Parkinson's disease. *Int J Neurosci* 115:479-493, 2005.
37. Hoshi E, Tremblay L, Féger P, et al: The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nat Neurosci* 8:1491-1493, 2005.
38. Hu G, Bidel S, Jousilahti P, et al: Coffee and tea consumption and the risk of Parkinson's disease. *Mov Disord* 22:2242-2248, 2007.
39. Kawashima H, Iida Y, Kitamura Y, et al: Binding of 4-(4-chlorophenyl)-1-[4-(4-fluorophenyl)-4 oxobutyl]pyridinium ion (HPP+), a metabolite of haloperidol, to synthetic melanin: implications for the dopaminergic neurotoxicity of HPP+. *Neurotoxicity Res* 6:535-542, 2004.
40. Klivenyi P, Siwek D, Gardian G, et al: Mice lacking alpha-synuclein are resistant to mitochondrial toxins. *Neurobiol Dis* 21:541-548, 2006.
41. Laihinen A, Halsband U: PET imaging of the basal ganglia. *J Physiol Paris* 99:406-413, 2006.
42. Lewis MM, Slagle CG, Smith AB, et al: Task specific influences of Parkinson's disease on the striato-thalamo-cortical and cerebello-thalamo-cortical motor circuitries. *Neuroscience* 147:224-235, 2007.
43. LeWitt PA: Clinical trials of neuroprotection for Parkinson's disease. *Neurology* 63(7 Suppl 2):S23-S31, 2004.
44. Lobbezzo F, Naeije M: Dental implications of some common movement disorders: a concise review. *Arch Oral Biol* 52:395-398, 2007.
45. Marc RE, Jones BW, Anderson JR, et al: Neural reprogramming in retinal degeneration. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 48:3364-3371, 2007.
46. Menon V, Levitin DJ: The rewards of music listening: response and physiological connectivity of the mesolimbic system. *Neuroimage* 28:175-184, 2005.
47. Middleton FA, Strick PL: Basal ganglia and cerebellar loops: motor and cognitive circuits. *Brain Res Rev* 31:236-250, 2000.
48. Monti JM, Monti D: The involvement of dopamine in the modulation of sleep and waking. *Sleep Med Rev* 11:113-133, 2007.
49. Newmark HL, Newmark J: Vitamin D and Parkinson's disease—a hypothesis. *Mov Disord* 22:461-468, 2007.
50. Ogawa N: Factors affecting levodopa effects in Parkinson's disease. *Acta Med Okayama* 54:95-101, 2000.
51. Ossowska K, Smialowska M, Kuter K, et al: Degeneration of dopaminergic mesocortical neurons and activation of compensatory processes induced by a long-term paraquat administration in rats: implications for Parkinson's disease. *Neuroscience* 141:2155-2165, 2006.

52. Ouchi Y, Yoshikawa E, Sekine Y, et al: Microglial activation and dopamine terminal loss in early Parkinson's disease. *Ann Neurol* 57:168-175, 2005.
53. Parkinson Study Group: Effects of tocopherol and deprenyl on the progression of disability in early Parkinson's disease. *N Engl J Med* 328:176-183, 1993.
54. Postuma RB, Dagher A: Basal ganglia functional connectivity bases on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. *Cerebral Cortex* 16:1508-1521, 2006.
55. Potenza MN, Voon V, Weintraub D: Drug Insight: impulse control disorders and dopamine therapies in Parkinson's disease. *Nat Clin Pract Neurol* 3:664-672, 2007.
56. Rampello L, Alvano A, Battaglia G, et al: Tic disorders: from pathophysiology to treatment. *Neurology* 253:1-15, 2006.
57. Richard IH: Anxiety disorders in Parkinson's disease. *Adv Neurol* 96:42-55, 2005.
58. Robertson LT, Hammerstad JP: Jaw movement dysfunction related to Parkinson's disease and partially modified by levodopa. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 60:41-50, 1996.
59. Schestatsky P, Kumru H, Valls-Solé J, et al: Neurophysiologic study of central pain in patients with Parkinson disease. *Neurology* 69:2162-2169, 2007.
60. Scott DJ, Heitzeg MM, Koeppe RA, et al: Variations in the human pain stress experience mediated by ventral and dorsal basal ganglia dopamine activity. *J Neurosci* 26:10789-10795, 2006.
61. Schulze J, Toepfer M, Schroff KC, et al: Clindamycin and nicotinic neuromuscular transmission. *Lancet* 354:1792-1793, 1999.
62. Simon N, Gantcheva R, Bruguerolle B, et al: The effects of a normal protein diet on LevoDOPA plasma kinetics in advanced Parkinson's disease more options. *Parkinsonism Relat Disord* 10:137-142, 2004.
63. Tafti M, Ghyselinck NB: Functional implication of the vitamin A signaling pathway in the brain. *Arch Neurol* 64:1706-1711, 2007.
64. Tanner CM, Goldman SM, Aston DA, et al: Smoking and Parkinson's disease in twins. *Neurology* 58:581-588, 2002.
65. Taylor Tavares AL, Jefferis GS, Koop M, et al: Quantitative measurements of alternating finger tapping in Parkinson's disease correlate with UPDRS motor disability and reveal the improvement in fine motor control from medication and deep brain stimulation. *Mov Disord* 20:1286-1298, 2005.
66. Tinazzi M, Del Vesco C, Fincati E, et al: Pain and motor complications in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77:822-825, 2006.
67. Thobois S, Vingerhoets F, Fraix V, et al: Role of dopaminergic treatment in dopamine receptor down-regulation in advanced Parkinson disease—a positron emission tomographic study. *Arch Neurol* 61:1705-1709, 2004.
68. Weintraub D, Hurtig HI: Presentation and management of psychosis in Parkinson's disease and dementia with Lewy bodies. *Am J Psychiatry* 164:1491-1498, 2007.
69. Youdim MB, Edmondson D, Tipton KF: The therapeutic potential of monoamine oxidase inhibitors. *Nat Rev Neurosci* 7:295-309, 2006.

BIBLIOGRAFIA

Adler CH, Ahlskog JE, editors: *Parkinson's disease and movement disorders: diagnosis and treatment guidelines for the practicing physician*, Totowa, NJ, 2000, Humana Press.
Alcaro A, Huber R, Panksepp J: Behavioral functions of the mesolimbic dopaminergic system: an affective neuroethological perspective, *Brain Res Rev* 56:283-321, 2007.
Alexander RE, Gage TW: Parkinson's disease: an update for dentists, *Gen Dent* 48:572-582, 2000.
Allain H, Bentué-Ferrer D, Akwa Y: Disease-modifying drugs and Parkinson's disease, *Prog Neurobiol* 84:25-39, 2008.
Cookson MR: The biochemistry of Parkinson's disease. *Annu Rev Biochem* 74:29-52, 2005.
Cozzens J: Surgery for Parkinson's disease, *Dis Mon* 53:227-242, 2007.
Davis KL, Martin E, Turko IV, et al: Novel effects of nitric oxide, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 41:203-236, 2001.
Huang Y, Cheung L, Rowe D: Genetic contributions to Parkinson's disease, *Brain Res Brain Res Rev* 46:44-70, 2004.
Kaneko S, Hikida T, Watanabe D, et al: Synaptic integration mediated by striatal cholinergic interneurons in basal ganglia function, *Science* 289:633-637, 2000.
Tolosa E, Wenning G, Poewe W: The diagnosis of Parkinson's disease, *Lancet Neurol* 5:75-86, 2006.
Wallace KB, Starkov AA: Mitochondrial targets of drug toxicity, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 40:353-388, 2000.

CAPÍTULO 16

Anestésicos Locais

JOHN A. YAGIELA

Anestésicos locais são agentes que bloqueiam de maneira reversível a condução nervosa quando aplicados em uma área circunscrita do corpo. Embora numerosas substâncias de diversas estruturas químicas sejam capazes de produzir anestesia local, a maioria dos fármacos de utilidade clínica comprovada (identificados com o sufixo *-caína*) tem em comum a configuração fundamental do primeiro anestésico local verdadeiro, a cocaína. Durante séculos, nativos dos planaltos peruanos utilizavam as folhas da coca para prevenir a fome, aliviar a fadiga e elevar o espírito. O interesse europeu nas propriedades psicotrópicas da *Erithroxylon coca* levou ao isolamento da cocaína por Niemann em 1859 e ao estudo de sua farmacologia por von Anrep em 1880. Apesar de Niemann e von Anrep terem relatado a ação anestésica local da cocaína, o crédito por sua introdução na medicina pertence a Karl Koller, um médico vienense. Em 1884, Koller familiarizou-se com os efeitos fisiológicos da cocaína através de Sigmund Freud. Koller reconheceu o grande significado clínico do fármaco e demonstrou seu efeito no alívio da dor em vários procedimentos oftalmológicos. Os benefícios da cocaína foram amplamente reconhecidos; no período de 1 ano, a anestesia local já tinha sido administrada com sucesso em diversas operações médicas e odontológicas.

O conhecimento do potencial de reações adversas da cocaína logo se seguiu à sua aceitação geral como anestésico local. Várias mortes atribuídas a cocainização aguda deram prova do baixo índice terapêutico do fármaco. A tendência ao abuso de cocaína foi dramaticamente ilustrada pela autoviciação de William Halsted, um pioneiro em bloqueio nervoso regional. Em 1892, Einhorn e associados instituíram uma pesquisa química em busca de anestésicos locais mais seguros e não viciantes, culminando 13 anos mais tarde com a síntese da procaína. Desde então, têm sido feitas numerosas melhorias na fabricação das soluções anestésicas locais, e muitos agentes úteis têm sido introduzidos na prática clínica. Entretanto, como nenhum fármaco é desprovido de toxicidade potencialmente grave, a pesquisa por novos e melhores agentes anestésicos locais continua.

QUÍMICA E CLASSIFICAÇÃO

São necessárias determinadas características fisioquímicas para que um fármaco possa ser usado clinicamente como um anestésico local. Um pré-requisito é que o agente deve deprimir a condução nervosa. Como um axônio cujo conteúdo citoplasmático tenha sido completamente removido ainda pode transmitir potenciais de ação, um fármaco deve ser capaz de interagir diretamente com o axolema para exercer atividade anestésica local. Uma segunda consideração importante é que o agente deve apresentar propriedades lipofílicas e hidrofílicas para ser eficaz através de injeção parenteral. A solubilidade lipídica é essencial para a transposição das várias barreiras anatômicas existentes entre o fármaco administrado e seu sítio de ação, incluindo a bainha nervosa. A solubilidade em água assegura que, quando injetado em concentração eficaz, o fármaco não se precipite quando exposto ao líquido intersticial. Esses requisitos impuseram limitações estruturais importantes aos anestésicos locais clinicamente úteis.

Relações Estrutura-Atividade

A molécula típica de um anestésico local pode ser dividida em três partes: (1) um grupo aromático, (2) uma cadeia intermediária e (3) uma terminação amina secundária ou terciária (Fig. 16-1). Todos os três componentes são determinantes importantes para a atividade anestésica local do fármaco. O resíduo aromático confere propriedades lipofílicas à molécula, enquanto o grupamento amina fornece hidrossolubilidade. A porção intermediária é significativa em dois aspectos. Primeiro, ela fornece a separação espacial necessária entre as extremidades lipofílica e hidrofílica do anestésico local. Segundo, a ligação química entre a cadeia central de hidrocarboneto e o anel aromático serve como uma base adequada para a classificação da maioria dos anestésicos locais em dois grupos, os ésteres (—COO—) e as amidas (—NHCO—). Essa distinção é útil porque existem diferenças acentuadas quanto à alergenicidade e ao metabolismo entre essas duas categorias de fármacos.

Pequenas modificações em qualquer parte da molécula do anestésico local podem afetar significativamente a ação do fármaco. A adição de um átomo de cloro na posição orto do anel benzênico da procaína produz a cloroprocaína, um anestésico local lipofílico quatro vezes mais potente do que o composto original e, ainda assim, 50% menos tóxico em injeção subcutânea. A Tabela 16-1 lista diversas propriedades fisioquímicas importantes dos anestésicos locais e mostra como elas se relacionam com a atividade clínica.

Influência do pH

Em virtude do grupamento amina substituído, a maioria dos anestésicos locais é composta de bases fracas, com um pK_a (*i.e.*, o logaritmo negativo da constante de ionização do ácido conjugado) na faixa entre 7,5 e 9,0. Um anestésico local proposto para injeção é geralmente preparado na forma de sal por adição de ácido clorídrico. Não somente a solubilidade em água é melhorada, mas também a estabilidade em meio aquoso é aumentada. Quando injetada, a solução de anestésico local acidificada é rapidamente neutralizada pelos sistemas tampão dos fluidos teciduais, e uma fração da forma catiônica é convertida em base não ionizada. Como determinado pela equação de Henderson-Hasselbalch (Fig. 16-2), a porcentagem de fármaco convertida depende fundamentalmente do pK_a do anestésico local e do pH tecidual. Dado que somente a forma de base pode difundir-se rapidamente para dentro do nervo, fármacos com pK_a elevado tendem a apresentar início de ação mais lento do que agentes similares com constantes de dissociação mais favoráveis. A acidez tecidual também pode impedir o desenvolvimento da anestesia local. Os produtos da inflamação podem diminuir o pH do tecido afetado e limitar a formação da base livre. O aprisionamento iônico do anestésico local no espaço extracelular retarda a instalação da anestesia local e pode tornar impossível um bloqueio nervoso eficiente.

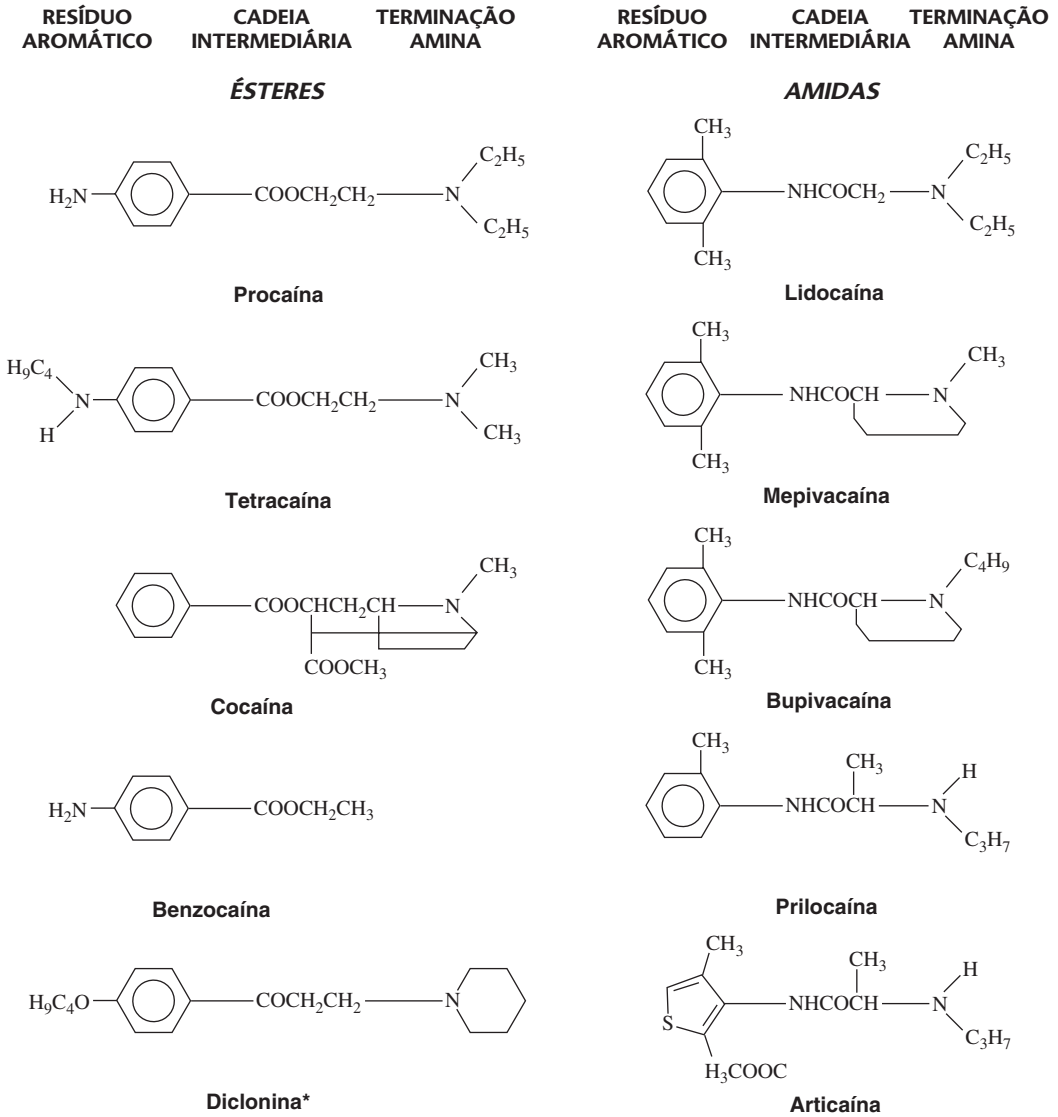


FIGURA **16-1** Fórmulas estruturais de alguns anestésicos locais de uso comum. *A diclonina é uma cetona.

TABELA **16-1**

Correlações Fisioquímicas da Atividade dos Anestésicos Locais

FÁRMACO	COEFICIENTE DE PARTIÇÃO OCTANOL/ TAMPÃO*	POTÊNCIA ANESTÉSICA (BLOQUEIO TÔNICO)	DURAÇÃO DA ANESTESIA	PESO MOLECULAR	BLOQUEIO FÁSICO†	pK_a*	INÍCIO DE AÇÃO
Procaína	3	Baixa	Curta	236	Moderado	8,9	Moderado
Articaína‡	17	Moderada	Moderada	284	Moderado	7,8	Rápido
Mepivacaína	42	Moderada	Moderada	246	Moderado	7,7	Rápido
Prilocaína	55	Moderada	Moderada	220	Baixo	7,8	Rápido
Lidocaína	110	Moderada	Moderada	234	Moderado	7,8	Rápido
Ropivacaína	186	Alta	Prolongada	274	Moderado	8,1	Moderado
Bupivacaína	560	Alta	Prolongada	288	Alto	8,1	Moderado
Tetracaína	541	Alta	Prolongada	264	Moderado	8.4	Moderado

*Medidas realizadas a 36°C, exceto para prilocaína e ropivacaína, que foram extrapoladas de valores medidos a 25°C. (Dados de Strichartz GR, Sanchez V, Arthur GR, et al: Fundamental properties of local anesthetics, II: measured octanol/buffer partition coefficients and pKa values of clinically used drugs, *Anesth Analg* 71:158-170, 1990.)

†Tendência relativa a causar bloqueio fásico (uso-dependente) em nervo periférico. (Dados de Courtney KR: Structure-activity relations for frequency-dependent sodium channel block in nerve by local anesthetics, *J Pharmacol Exp Ther* 213:114-119, 1980.)

‡Dados das bulas de Septocaine with epinephrine 1:100.000 e Septocaine with epinephrine 1:200.000, New Castle, DE, Rev.05/06, Septodont.

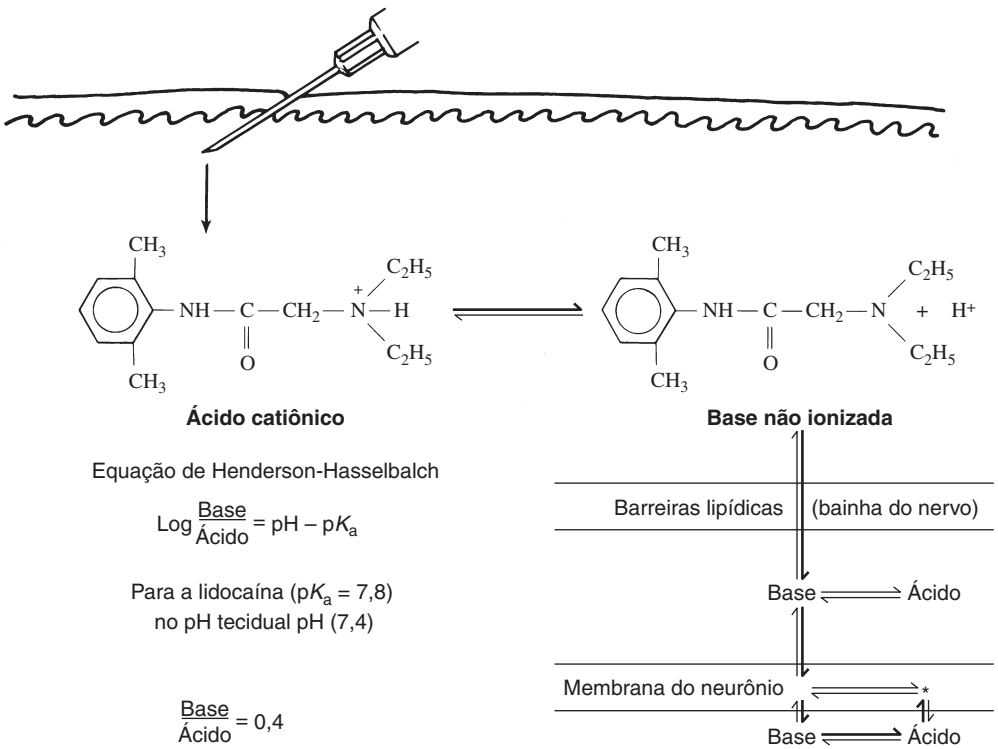


FIGURA **16-2** Distribuição de um anestésico local durante bloqueio nervoso. Após injeção da solução de anestésico local, uma parte do ácido catiônico é convertida em base livre. A proporção base/ácido no fluido extracelular em equilíbrio está calculada para a lidocaína. *Setas em negrito* demonstram a via principal seguida por um anestésico local para alcançar seu sítio de ação (*asterisco*) dentro da membrana do neurônio. Embora a forma ácida seja responsável pela maior parte da atividade bloqueadora, a contribuição da base não ionizada (*setas finas* dentro do axolema) não deve ser desprezada.

Numerosas tentativas têm sido feitas para aumentar a anestesia local através da influência do pH. Teoricamente, a alcalinização deveria aumentar a atividade anestésica local por promover a penetração no tecido e a captação pelo nervo. Muitos agentes tópicos são comercializados na forma de base para melhorar a difusão através das barreiras epiteliais. Embora tenha sido demonstrado experimentalmente que a alcalinização das soluções anestésicas locais imediatamente antes do uso melhora o bloqueio nervoso, considerações de ordem prática limitaram sua aplicação clínica de rotina. Mesmo assim, o líquido extracelular apresenta, na maioria das vezes, capacidade tampão suficiente para corrigir diferenças no pH da solução anestésica logo após a injeção.

Uma estratégia alternativa para modificar a distribuição do fármaco é pela adição de dióxido de carbono. A carbonatação de uma solução anestésica local pode aumentar a velocidade de início da ação e às vezes a profundidade da anestesia. Sugeriu-se que o sal hidrocarbonatado do anestésico local atravessa as membranas mais rapidamente do que a formulação original, e que a difusão do dióxido de carbono injetado para o interior do tronco nervoso diminui o pH interno e concentra as moléculas de anestésico local através de aprisionamento iônico.[55] Também há evidências de que o dióxido de carbono pode potencializar a atividade anestésica local por um efeito direto sobre a membrana nervosa.[15,19] Embora promissoras, as soluções de anestésico local carbonatadas não estão disponíveis nos Estados Unidos, e um estudo sobre a lidocaína carbonatada utilizada para anestesia mandibular não revelou nenhum benefício significativo em comparação com o cloridrato de lidocaína.[22]

MECANISMO DE AÇÃO

Os anestésicos locais bloqueiam a sensação de dor por interferência na propagação dos impulsos nervosos periféricos. A geração e a condução dos potenciais de ação são inibidas. Dados eletrofisiológicos indicam que os anestésicos locais não alteram significativamente o potencial de repouso normal da membrana do neurônio, mas impedem certas respostas dinâmicas à estimulação nervosa.

Efeitos sobre a Permeabilidade Iônica

A membrana nervosa em repouso é impermeável ao Na^+. A excitação do neurônio por um estímulo apropriado aumenta temporariamente a condutância ao Na^+ e torna a célula nervosa menos eletronegativa em relação ao meio externo. Se o potencial transmembrana for suficientemente deprimido, atinge-se um limiar crítico no qual a despolarização se torna autogeradora. Correntes eletrotônicas locais induzem um rápido influxo de Na^+ através de canais seletivos de Na^+ ativados que atravessam a membrana nervosa. A corrente de entrada de Na^+, então, cria um potencial de ação de aproximadamente +40 mV, que é propagado pelo nervo. O potencial de ação é notavelmente transitório em um dado segmento da membrana; a perda da permeabilidade ao Na^+ (inativação dos canais de Na^+) e o fluxo de saída de K^+ (em axônios não mielinizados) rapidamente repolarizam a membrana. Esses eventos são revisados na Figura 16-3.

Os anestésicos locais interferem na transmissão nervosa por bloqueio da influência da estimulação sobre a condutância ao Na^+. Um bloqueio anestésico local em desenvolvimento é caracterizado por redução progressiva na velocidade e no grau de despolarização e por diminuição na velocidade de condução. Quando a despolarização é retardada ao ponto em que os processos de repolarização se desenvolvem antes que o potencial limiar seja alcançado, a condução nervosa é interrompida.[1]

Sítio de Ação

Existem vários sítios na membrana neuronal onde fármacos podem potencialmente interferir na permeabilidade ao Na^+. Já foi proposto que os anestésicos locais poderiam interagir com os lipídeos da membrana de modo a comprometer a função do canal de Na^+, assim como há muito tempo foi proposto para os anes-

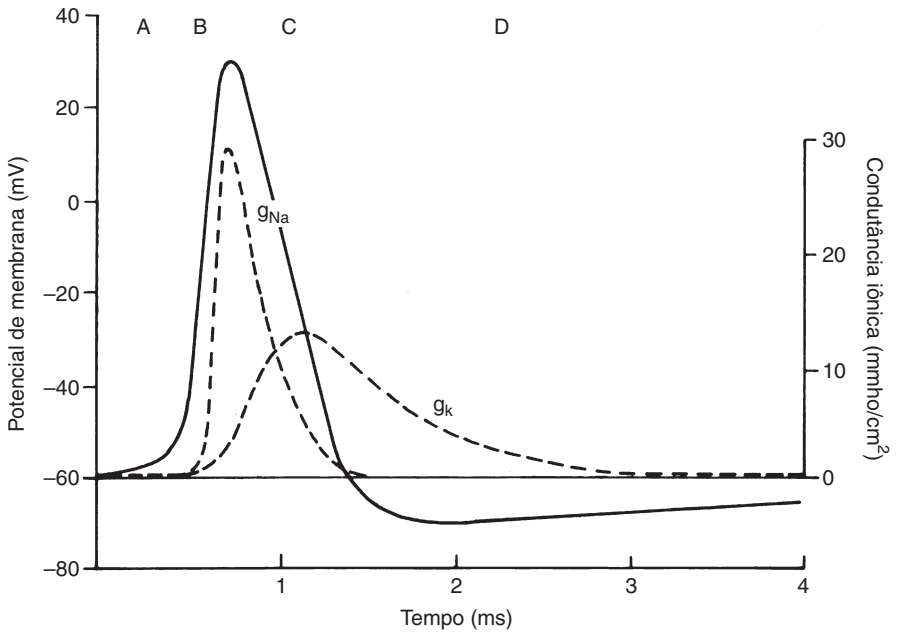


FIGURA **16-3** Potencial de ação. As linhas tracejadas indicam as alterações na condutância ao Na^+ (*gNa*) e ao K^+ (*gK*), responsáveis pela despolarização e recuperação da membrana. *A*, Estado de repouso; os canais de Na^+ estão na configuração de repouso (fechados). *B*, Fase de despolarização; canais de Na^+ abertos. *C*, Fase de repolarização; canais de Na^+ tornam-se inativados e o nervo torna-se refratário à estimulação. *D*, Fase de recuperação; os canais de Na^+ passam do estado inativado para o de repouso e o nervo recupera a capacidade de conduzir potenciais de ação.

tésicos gerais (Cap. 17).[86] Nos últimos anos, acumularam-se evidências de que os anestésicos locais convencionais interagem diretamente com os canais de Na^+ para inibir a condução nervosa.[18,88] Cada canal de Na^+ é composto de diversas subunidades. A subunidade α é o maior componente (260 kDa) e forma o canal real,[20] enquanto as subunidades β, menores, colaboram na estabilização do complexo do canal dentro da membrana.[56] Conforme esquematizado na Figura 16-4, a subunidade α consiste em quatro domínios homólogos (I a IV), cada um composto de seis segmentos helicoidais estruturalmente semelhantes (S1 a S6) que atravessam a membrana plasmática. Coletivamente, os segmentos S4 de cada domínio constituem o sensor de voltagem do *gate* (comporta) "m" ou "de ativação", o qual se abre em resposta a um estímulo despolarizante. Cada segmento S4 contém resíduos de aminoácidos carregados positivamente, especificamente arginina e lisina, em cada terceira posição da α-hélice. No "modelo de parafuso helicoidal" de ativação,[21] a despolarização causa uma rotação conformacional com extrusão dos segmentos S4, que pode ser detectada experimentalmente na forma das pequenas correntes de comporta (*gating currents*) que precedem o potencial de ação. O bloqueio anestésico local do canal de Na^+ é caracterizado por uma redução nos movimentos dos peptídeos responsáveis por essas correntes de comporta.[63] A lidocaína tende a fixar o segmento S4 do domínio III na configuração externalizada, despolarizada, e a retardar os movimentos do segmento S4 do domínio IV.[77] Como consequência, o canal de Na^+ permanece em uma configuração inativada que impossibilita a abertura normal.

Dado que o sítio ativo para anestésicos locais reside dentro do canal de Na^+, o acesso torna-se uma questão importante. A esse respeito, estudos com anestésicos locais permanentemente carregados foram esclarecedores.[44] A conversão da terminação amina de certos anestésicos locais (p. ex., lidocaína) para a forma quaternária (p. ex., QX-314) rende cátions permanentemente carregados, praticamente incapazes de atravessar a membrana neuronal. Embora ineficazes quando aplicados externamente ao axolema, esses compostos experimentais mostram atividade bloqueadora plena quando administrados internamente. Eles ganham acesso ao receptor através do meio aquoso dentro do canal de Na^+, que deve estar totalmente aberto ou pelo menos parcialmente ativado para permitir sua entrada a partir do citoplasma. Moléculas lipofílicas, tais como a benzocaína ou a forma não carregada da lidocaína, podem atingir o canal e o sítio receptor atravessando uma via hidrofóbica, como, por exemplo, os lipídeos de membrana e as porções hidrofóbicas do canal de Na^+.

O bloqueio anestésico local é fortemente alterado por mutações específicas do segmento S6 do domínio IV do canal de Na^+.[68] A substituição do aminoácido fenilalanina na porção intermediária da hélice S6 por um resíduo de alanina reduz em 99% a afinidade de ligação aparente do anestésico local etidocaína a canais abertos e inativados. Um efeito similar, porém menor, ocorre quando a tirosina localizada 11 Å e duas voltas para dentro do mesmo lado da hélice S6 são substituídas por alanina. Como esses aminoácidos aromáticos podem interagir com os anestésicos locais através de interações hidrofóbicas e de van der Waals, e como sua separação espacial ajusta-se ao comprimento da molécula típica de anestésico local (10 a 15 Å), acredita-se que eles façam parte do sítio receptor de anestésicos locais e o identifiquem. Estudos de mutação também demonstraram resíduos de aminoácidos específicos nos segmentos S6 dos domínios I e III que parecem formar parte do sítio receptor (Fig. 16-5).[94]

Conforme mencionado anteriormente, os anestésicos locais bloqueiam a condução nervosa por impedirem os mecanismos de comporta (*gating*) que são a base do ciclo do canal de Na^+. Outras ações que poderiam contribuir para o bloqueio nervoso incluem uma obstrução física do canal, uma alteração alostérica na conformação do canal, e (pelo menos com os anestésicos locais catiônicos) uma distorção do campo elétrico local.[57] Algumas dessas ações podem ser complementares, dado que a ligação de uma molécula de anestésico local catiônico ao suposto sítio receptor posiciona sua carga positiva adjacente à porção mais estreita do canal e estabiliza o segmento S4 do domínio III (e, em menor grau, o segmento S4 do domínio IV) na posição extruída.[62] A Figura 16-6 esquematiza o ciclo do canal de Na^+ através de suas configurações primárias em resposta a um estímulo despolarizante e as propostas interações com espécies anestésicas locais neutras e carregadas.[5]

As semelhanças na estrutura molecular dentre os canais iônicos controlados por voltagem fornecem a base pela qual os anestésicos locais interferem no movimento de outros íons além do Na^+. A inibição de correntes específicas de K^+ e Ca^{2+} pode contribuir para vários efeitos anestésicos locais, incluindo o bloqueio da nocicepção.

Bloqueio Uso-Dependente

Os anestésicos locais convencionais inibem séries de impulsos de alta frequência mais prontamente do que potenciais de ação isolados. Esse fenômeno, denominado bloqueio de condução uso-dependente ou frequência-dependente, bloqueio fásico ou transicional, ou inibição de Wedensky, é um atributo farmacológico importante dos anestésicos locais e vital para a elucidação de sua interação com o canal de Na^+.

Já mencionamos que derivados quaternários de anestésicos locais retêm a atividade de bloqueio nervoso quando são injetados

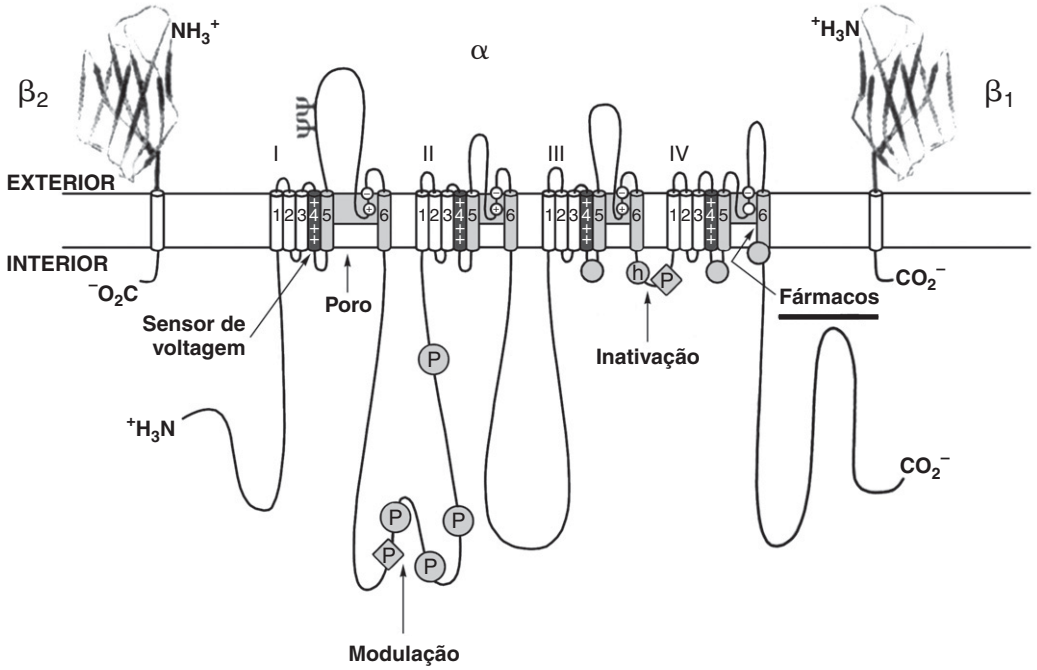


FIGURA **16-4** Estrutura funcional do canal de Na^+ (representação linear). Os quatro domínios primários da subunidade α são indicados por numerais romanos, mostrando os seis segmentos helicoidais (designados S1 a S6, *da esquerda para a direita*) de cada domínio atravessando a membrana. Uma parte de cada uma das ligações S5-S6 delimita a porção externa do poro e confere seletividade iônica ao canal. A porção interna é delimitada pelas hélices S6 e S5 (esta última, em menor grau). A abertura do poro acontece por rotação de extrusão dos cilindros S4 carregados positivamente, acoplada com a movimentação dos segmentos S6. Concomitantemente, partes das ligações S4-S5 dos domínios III e IV (que colaboram na formação da abertura interna do canal) e o segmento S6 do domínio IV criam um receptor (*círculos cinza sem letras*) para uma tríade hidrofóbica de resíduos de aminoácidos (isoleucina-fenilalanina-metionina; sequência IFM) na alça intracelular entre os domínios III e IV, a qual constitui a comporta (*gate*) de inativação, ou comporta *h* (*h*). A ligação da comporta h ao seu receptor inativa o canal em cerca de 1 ms. Cada *P* indica um sítio de fosforilação para a proteína quinase A (*círculos*) e proteína quinase C (*losangos*). A fosforilação da comporta h torna a inativação lenta; a fosforilação dos outros sítios reduz a ativação do canal. Os símbolos ψ indicam sítios de glicosilação. As subunidades β (β_1 e β_2) modulam a eletrofisiologia do canal de Na^+ e servem como moléculas de adesão celular, estabilizando a subunidade α na membrana nervosa por interação com outras subunidades β e com as proteínas contactina e anquirina. (Adaptado de Catterall WA: From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels, *Neuron* 26:13-25, 2000.)

intra-axonalmente, mas são ineficazes por administração externa. Como esses fármacos só podem atingir seu sítio de ação dentro do canal de Na^+ quando ele está aberto para o citoplasma, a estimulação repetitiva do nervo deve aumentar a exposição do sítio receptor ao anestésico — e levar a aumento da ação do fármaco — até que se produza um estado de equilíbrio estável entre o fármaco ligado dentro do canal e o fármaco livre no axoplasma. Pode-se antever uma uso-dependência similar, embora menos extensa, da lidocaína e fármacos correlatos que permanecem parcialmente ionizados em pH fisiológico.

Numerosos estudos provaram que a estimulação de alta frequência aumenta a magnitude do bloqueio do canal pelos anestésicos locais. Dentro de certos limites, o grau do bloqueio do axônio é forte e continuamente dependente da velocidade do estímulo, seja qual for o tempo de equilíbrio. Uma concentração de lidocaína que reduz um potencial de ação composto em 40% a uma velocidade de estimulação de 1 Hz causa uma depressão de 80% após 15 segundos a 40 Hz.[14] Esses resultados, como parte da hipótese do receptor modulado da anestesia local, sugerem que a estimulação da membrana nervosa não somente expõe o sítio de ação aos cátions anestésicos locais como também aumenta temporariamente a afinidade do receptor do canal a eles.

Como originalmente proposto por Hille,[44] a hipótese do receptor modulado afirma que ambas as formas (carregada e neutra) dos anestésicos locais ligam-se preferencialmente a canais de Na^+ abertos e inativados. Reciprocamente, a ligação tende a estabilizar os canais no estado inativado. Se os estímulos forem suficientemente infrequentes, haverá tempo disponível após cada despolarização para que ocorra a transição mais lenta do que o normal dos canais do estado inativado para o estado de repouso. Essa conversão reduz a ligação do anestésico local e permite uma difusão resultante das moléculas de anestésico neutro para fora dos canais. O anestésico remanescente ligado aos canais fechados fornece um bloqueio basal ou tônico. Inversamente, estímulos repetidos não permitem a recuperação completa entre as despolarizações; a ligação do anestésico permanece elevada, os canais de Na^+ na configuração inativa se acumulam, e segue-se o bloqueio uso-dependente. Os refinamentos subsequentes à hipótese do receptor modulado incluem descobertas de que o estado de afinidade aumentada do receptor causado pela despolarização da membrana não é sinônimo das formas abertas ou inativadas do canal classicamente definidas, mas podem incluir canais fechados porém parcialmente ativados e várias configurações inativadas "lentas" promovidas pela ligação do anestésico local.

Registraram-se diferenças acentuadas quanto à uso-dependência para diversos anestésicos locais.[24] A benzocaína e compostos não ionizados correlatos mostram um pequeno bloqueio fásico e depois somente em velocidades de estimulação muito altas. Os anestésicos locais convencionais exibem uma variação na frequência-dependência de aproximadamente 10 vezes, com o bloqueio fásico tornando-se clinicamente significativo em 2,5 Hz para a lidocaína e em 0,5 Hz para a bupivacaína. Derivados anestésicos locais permanentemente carregados desenvolvem bloqueios uso-dependentes com velocidades de estímulo de 2,4 por minuto (0,04 Hz). O conhecimento básico obtido pelo estudo da uso-dependência vem sendo aplicado cada vez mais em questões clínicas envolvendo a eficácia e a toxicidade dos anestésicos locais; o mesmo vem acontecendo a respeito de classes farmacológicas correlatas, tais como vários agentes antiarrítmicos e anticonvulsivantes, que também exibem bloqueio fásico. Em consequência, espera-se que novos fármacos e modalidades de terapia surjam a partir da exploração farmacêutica desse fenômeno.

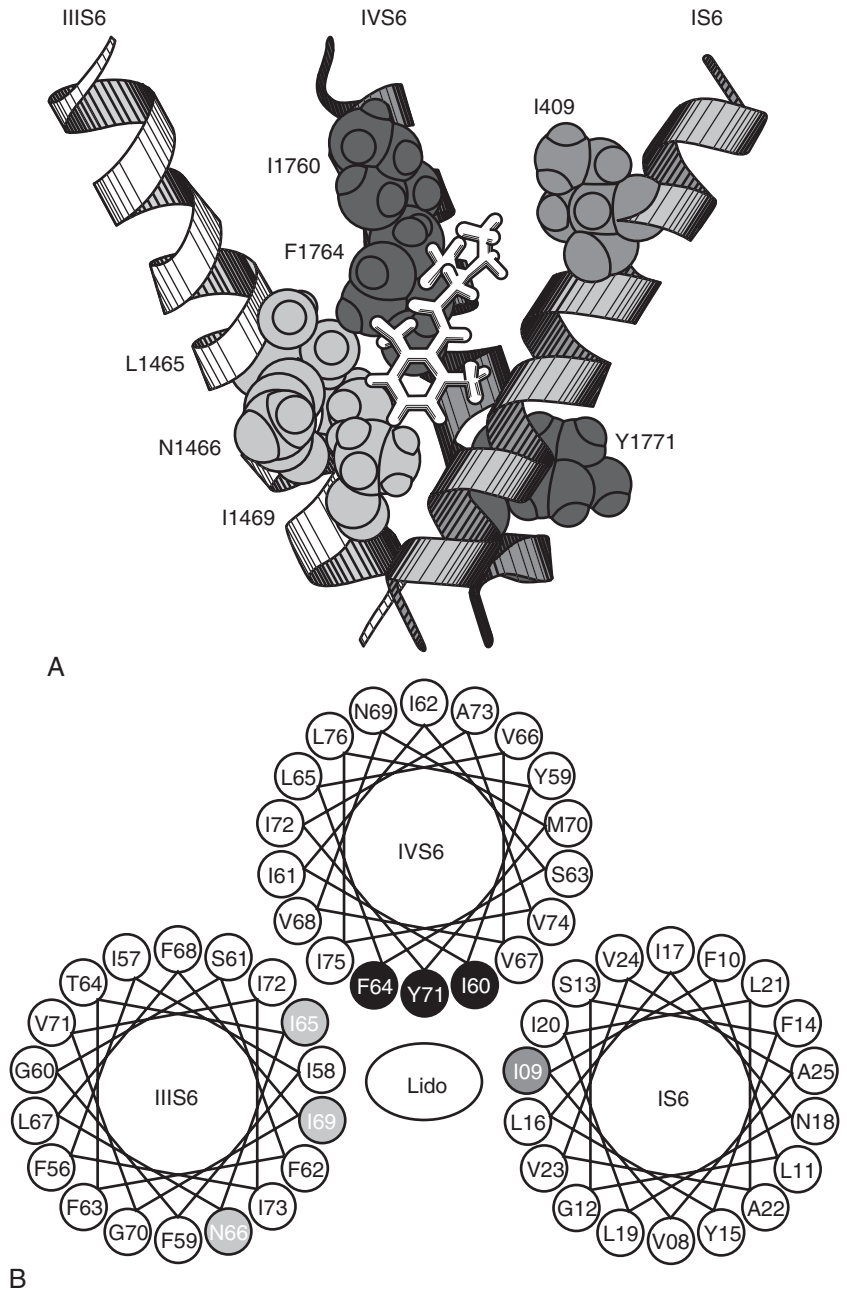


FIGURA **16-5** Ligação proposta do anestésico local aos segmentos transmembrana S6 dos domínios I (*IS6*), III (*IIIS6*) e IV (*IVS6*). **A**, Modelo tridimensional. O anestésico local lidocaína é mostrado em uma representação em bastão; os resíduos de aminoácidos importantes para a ligação do anestésico local são mostrados em representação *space-filling*. Para cada aminoácido ilustrado, as letras identificam o aminoácido presente (*F*, fenilalanina; *I*, isoleucina; *L*, leucina; *N*, asparagina; *Y*, tirosina), e o número indica sua posição no polipeptídeo da subunidade α. Uma isoleucina (*I1760*) não se liga à lidocaína por si só, mas bloqueia sua saída potencial através de uma via hidrofílica. **B**, Representação α-helicoidal mostrando as posições axiais dos aminoácidos (*círculos sólidos*) cujas mutações causam redução na afinidade da lidocaína (*Lido*) pelo canal de Na^+ inativado. (Adaptado de Yarov-Yarovoy V, McPhee JC, Idsvoog D, et al: Roles of amino acid residues in transmembrane segments IS6 and IIS6 of the Na^+ channel e subunit in voltage-dependent gating and drug block, *J Biol Chem* 277:35393-35401, 2002.)

Bloqueio Nervoso Diferencial

Clinicamente, a suscetibilidade dos neurônios aos anestésicos locais varia conforme o tamanho e o tipo da fibra. As funções autônomas executadas por fibras B pré-ganglionares e C pós-ganglionares são rapidamente interrompidas pelos anestésicos locais, diferentemente do que ocorre com o controle motor dependente das fibras A maiores. Os neurônios sensoriais são bastante heterogêneos em tamanho e exibem uma ampla variação na sensibilidade. As modalidades listadas em ordem crescente de resistência ao bloqueio de condução compreendem as sensações de dor, frio, calor, tato e pressão profunda. Em geral, quanto mais suscetível é a fibra a um agente anestésico local, mais rapidamente ela é bloqueada, e mais tempo leva para se recuperar.

Distância crítica

As observações clínicas já descritas (e mais bem observadas após anestesia raquidiana ou epidural) não devem ser interpretadas como prova de que axônios grandes mielinizados são inerentemente mais resistentes aos anestésicos locais do que as fibras menores. Um estudo cuidadoso de axônios individuais realizado por Franz e Perry[35] revelou que a concentração bloqueadora mínima de procaína não está diretamente relacionada com o diâmetro da fibra. Pode realizar-se um bloqueio diferencial, no qual pequenas fibras C e A sejam afetadas, mas não as fibras A grandes, porém somente quando a porção do nervo misto exposto à procaína tenha comprimento restrito. Com base nesses achados, os autores concluíram que as sensibilidades diferenciais das fibras de diâmetros desiguais resultam de variações na "distância crítica" da fibra que deve ser exposta ao anestésico local para impedir a condução.

Em nervos mielinizados, os potenciais de ação são propagados de um nó de Ranvier para o seguinte de maneira saltatória, com um fator de segurança suficiente para requerer que pelo menos três nós consecutivos sejam completamente bloqueados antes que a transmissão do impulso seja interrompida. Como a distância internodal está diretamente relacionada com o diâmetro da fibra, os neurônios pequenos podem parecer clinicamente mais sensíveis ao bloqueio da condução do que as fibras grandes. À medida que o anestésico local difunde-se para o interior do tronco nervoso,

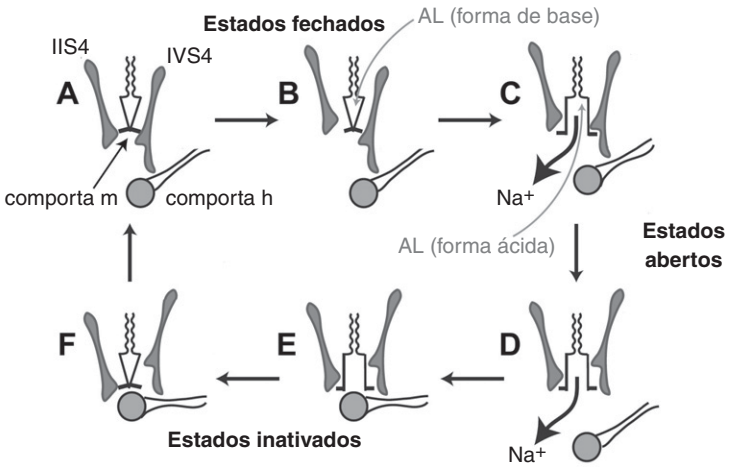


FIGURA **16-6** Ciclo normal do canal de Na^+ e bloqueio anestésico local. Para os domínios II e IV, mostram-se os segmentos S4 (*IIS4* e *IVS4*) circundando suas respectivas ligações S5-S6 (*linhas pregueadas*) e os segmentos S6 (cooperando na formação da comporta de ativação, ou comporta *m*). **A**, No estado de repouso basal, os segmentos S4 de todos os domínios estão completamente desativados, forçados para dentro pela polaridade de repouso, negativa. A comporta m está totalmente fechada. **B**, Com a despolarização parcial da membrana, os segmentos S4 dos domínios I, II e III rotacionam para fora independentemente. A comporta m permanece fechada. Anestésicos locais não carregados podem obter acesso ao canal em qualquer estágio do ciclo atravessando uma via hidrofóbica. **C**, A condução se inicia quando o segmento S4 do domínio IV se move parcialmente para fora. O impedimento estérico sobre a comporta m é aliviado, e a comporta abre-se o suficiente de modo a haver influxo de Na^+. As moléculas de anestésico local carregadas podem atingir o receptor somente quando o canal está em configuração aberta. **D**, O movimento subsequente do segmento S4 do domínio IV permite que o canal se abra completamente. Com a entrada súbita de Na^+, a área imediata assume uma polaridade positiva. Esse movimento também expõe o sítio receptor para a comporta de inativação, a comporta *h*. **E**, Segue-se de imediato a inativação do canal por ancoragem da comporta h ao seu receptor. Cessa o influxo de Na^+. **F**, À medida que a concentração interna local de Na^+ se dissipa e a membrana começa a repolarizar-se, os segmentos S4 dos domínios I e II retornam às suas configurações de repouso. Nesse momento, as comportas m e h encontram-se fechadas. O retorno ao estado normal de repouso ocorre à medida que o domínio S4 retorna ao seu pleno estado de repouso; durante esse processo, a comporta h é liberada de seu sítio de ligação. (Adaptado de Armstrong CM: Na channel inactivation from open and closed states, *Proc Natl Acad Sci* U S A 103:17991-17996, 2006.) *AL*, anestésico local.

ele atinge uma concentração eficaz sobre uma extensão suficiente para inibir axônios pequenos (*i.e.*, bloqueiam três nós) antes de se espalhar o necessário para bloquear fibras grandes. As barreiras anatômicas à difusão, a distribuição desigual do fármaco ou o uso de uma quantidade mínima de anestésico local podem fazer com que alguns axônios grandes jamais sejam afetados. À medida que o efeito anestésico local declina, os neurônios pequenos são os últimos a se recuperar, porque áreas circunscritas de concentrações do fármaco adequadas à sua inibição permanecem ao longo do nervo depois que as áreas mais substanciais necessárias aos grandes axônios tenham se desfeito.

Quando a concentração do anestésico local é insuficiente para bloquear completamente três nós adjacentes, ainda pode ocorrer anestesia se uma série maior de nós for parcialmente bloqueada.[34,69] Desde que mais de 70% dos canais de Na^+ em um nó sejam inibidos, o potencial de ação resultante naquele nó tem seu tamanho reduzido. Caso uma extensão suficiente de nervo for exposta ao fármaco, declínios progressivos nos potenciais de ação de nós parcialmente bloqueados no axônio culminam em impedimento da condução. Conforme mostrado na Figura 16-7, os neurônios menores são novamente bloqueados de maneira mais rápida devido ao menor comprimento necessário para a exposição do número necessário de nós.[69]

A hipótese da distância crítica também pode ser aplicada a axônios não mielinizados como um grupo. As diferenças nos modos de transmissão do impulso impedem comparações diretas baseadas no tamanho das fibras entre axônios mielinizados e não mielinizados. As fibras C, não obstante serem menores em diâmetro, têm aproximadamente o mesmo comprimento crítico aparente dos axônios pequenos mielinizados.

Bloqueio uso-dependente

Além das variáveis anatômicas e fisiológicas, o padrão de propagação de impulsos normalmente conduzidos *in situ* pelas diferentes fibras nervosas pode contribuir em muito para um bloqueio nervoso diferencial.[73] Os estímulos nociceptivos e transmissões do sistema nervoso simpático são codificados em rápidos trens de impulsos, enquanto a função motora geralmente envolve descargas de baixa frequência. Os anestésicos locais, cujas características de uso-dependência se encaixam nessa faixa de frequência, tendem a bloquear preferencialmente as sensações de dor e as respostas autonômicas.

Organização nervosa periférica

A localização de vários axônios dentro de um tronco nervoso tem uma influência importante na velocidade de instalação e às vezes na profundidade da anestesia local. Em bloqueio de grandes nervos, o epineuro e o perineuro limitam a disseminação da solução anestésica por fluxo de volume, e nessas condições o fármaco depende mais de difusão para atingir os axônios do interior do nervo. A difusão leva um tempo considerável em nervos com 1 mm ou mais de diâmetro, e o resultado final é que as fibras mais externas, ou fibras do manto, são bloqueadas bem antes que as fibras internas sejam expostas a uma concentração eficaz do fármaco. Em conjunto com esse fator, a remoção do agente pela corrente sanguínea, particularmente por vasos sanguíneos intraneurais, pode impedir a anestesia das fibras internas. Geralmente, os tecidos mais proximais supridos por um nervo são mais imediatamente afetados pelos anestésicos locais porque os axônios que os servem estão localizados perifericamente. A distribuição não uniforme de diversos tipos de fibras dentro de um nervo particular pode levar ao bloqueio diferencial de axônios sensoriais, motores e autônomos que inervam uma determinada estrutura.

Seletividade dos anestésicos locais

Os anestésicos locais variam quanto à sua capacidade inerente relativa de bloquear fibras sensitivas *versus* motoras. Um bom exemplo dessa forma de bloqueio diferencial envolve a bupivacaína e a etidocaína. Ambos os fármacos são agentes altamente lipossolúveis capazes de produzir bloqueio nervoso prolongado. A bupivacaína pode produzir anestesia sensorial com um terço da concentração necessária para o bloqueio motor, enquanto a etidocaína não mostra seletividade de efeito.[79] Como a manutenção da contratilidade da musculatura uterina é importante

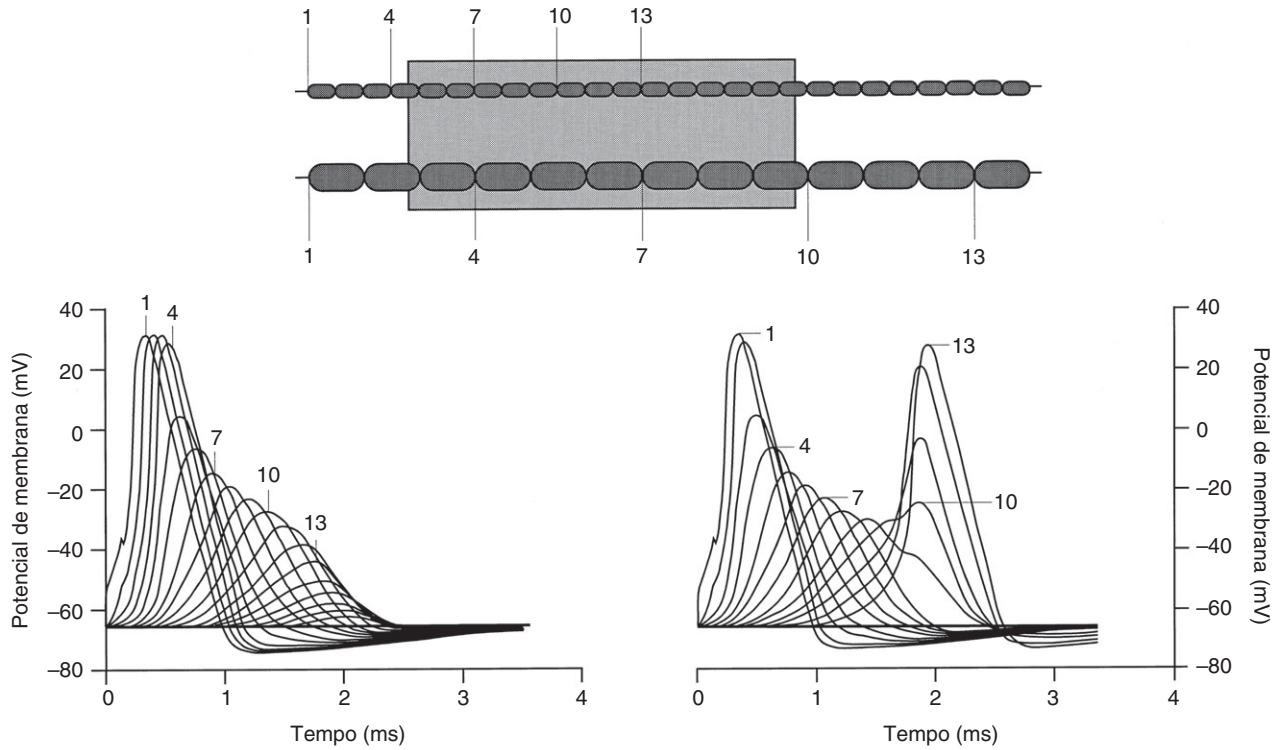


FIGURA **16-7** Bloqueio nervoso diferencial. Dois axônios mielinizados adjacentes, diferentes em diâmetro e distância internodal por um fator de 2, são expostos a um anestésico local (*zona cinza*). Os impulsos que surgem dos nós sucessivos do axônio pequeno estão representados no gráfico à esquerda. A exposição de 14 nós a uma concentração específica do anestésico local causa a interrupção da condução. Exposição idêntica do axônio maior (*à direita*) resulta na abrangência de sete nós, um número insuficiente para impedir a condução com essa concentração de anestésico local. (Adaptado de Raymond AS, Thalhammer JG, Strichartz GR: Axonal excitability: endogenous and exogenous modulation. In Dimitrijevic, Wall PD, Lindblom U, editors: *Altered sensation and pain*, Basel, Switzerland, 1990, Karger.)

durante o parto, a bupivacaína é o agente de preferência para anestesia epidural nesse caso.

O mecanismo desses efeitos diferenciais dos anestésicos locais não está bem esclarecido. Uma possibilidade está relacionada com a tendência relativa do fármaco de bloquear diferentes subtipos de canais de K^+. Pode-se esperar que um anestésico local (presumivelmente etidocaína) com uma forte capacidade de bloquear canais de K^+ controlados por voltagem (importantes na reversão da despolarização neuronal) trabalhe contra si mesmo nos axônios não mielinizados que servem à percepção da dor. Em tais nervos, a inibição do efluxo de K^+ poderia fornecer ao efluxo de Na^+ uma melhor chance de alcançar o limiar e propagar o potencial de ação. Um bloqueio seletivo do influxo de K^+ através dos canais de K^+ (que controlam especificamente o potencial de repouso da membrana em pequenos axônios nociceptivos) poderia resultar em despolarização parcial da membrana e uma potencialização da inativação do canal de Na^+ e, por fim, bloqueio anestésico local.[49]

Inflamação

O fracasso na obtenção de alívio de dor clinicamente satisfatório em tecidos inflamados é uma forma bem conhecida e indesejável de bloqueio nervoso diferencial. Clinicamente, esse fenômeno é encontrado em pacientes que exibem efeito anestésico local profundo, exceto na área específica que requer tratamento. Se a inflamação diminuir o pH no sítio de injeção, a difusão do fármaco para dentro do axolema será prejudicada, conforme descrito anteriormente. Existe alguma evidência, contudo, de que a capacidade tampão dos tecidos inflamados nem sempre se encontra reduzida[67], e nessas condições outras razões devem existir para o fracasso da anestesia local.

O fluxo sanguíneo aumentado e a eficácia das catecolaminas diminuída nos tecidos inflamados podem acelerar a remoção do anestésico local do sítio de injeção. Alterações de número, função ou tipo de canal de Na^+ podem compensar a capacidade dos anestésicos locais de bloquearem a condução nervosa. Mudanças análogas na expressão ou atividade de outros canais iônicos envolvidos na nocicepção podem provocar efeito similar.[52] Neuromediadores e outros produtos liberados ou sintetizados durante a inflamação podem acentuar a resposta de nociceptores, ou aumentar a condução nervosa em resposta a um estímulo doloroso, ou ambos. Entre tais agentes citam-se histamina, prostaglandina E_1, cininas, nucleotídeos adenina e substância P.

EFEITOS FARMACOLÓGICOS

Embora primariamente usados para deprimir a condução nervosa periférica, os anestésicos locais não são seletivos e podem interferir na transmissão de impulsos em qualquer tecido excitável. Os efeitos sistêmicos mais notáveis dos anestésicos locais são efeitos relacionados com o sistema cardiovascular e com o sistema nervoso central (SNC), mas virtualmente qualquer órgão dependente de atividade nervosa ou muscular pode ser afetado. Os anestésicos locais podem também influenciar vários tecidos através de ações não relacionadas com distúrbios específicos na condutância ao Na^+.

Sistema Nervoso Central

Os anestésicos locais passam prontamente da circulação periférica para o cérebro. Como os neurônios do SNC são particularmente sensíveis aos anestésicos locais, concentrações sanguíneas incapazes de alterar a atividade de nervos periféricos podem influenciar profundamente a função do SNC.

Testes psicomotores sensíveis e relatos subjetivos de sonolência moderada indicam que os efeitos sistêmicos causados pelos anestésicos locais podem ocorrer com as concentrações plasmáticas atingidas em pacientes odontológicos.[6] Efeitos analgésicos e anticonvulsivantes também ocorrem em concentrações subtóxicas. Os sinais e sintomas iniciais de um efeito tóxico são frequen-

temente de natureza excitatória e consistem em sensação de atordoamento e vertigem, seguida de distúrbios visuais e auditivos, apreensão, desorientação e atividade muscular involuntária localizada. Respostas depressoras, tais como fala arrastada, sonolência e inconsciência, também podem ocorrer e são especialmente importantes com certos fármacos (p. ex., lidocaína). À medida que se atingem concentrações sanguíneas mais elevadas do fármaco, as fasciculações e tremores musculares se intensificam e evoluem para convulsões tônico-clônicas generalizadas. Por fim, a atividade convulsiva frequentemente é seguida por um estado de depressão do SNC idêntico à anestesia geral. Com doses excessivamente altas, manifesta-se a deficiência respiratória; se não tratada, pode resultar em morte por asfixia.

A excitação do SNC às vezes observada após anestesia local é intrigante porque a ação isolada relacionada com esses agentes é a depressão. Estudos que envolvem a aplicação tópica de anestésicos locais em neurônios corticais ou da medula espinal expostos documentam que o único efeito direto da procaína e de fármacos relacionados é a inibição da atividade elétrica.[26] A estimulação aparente observada clinicamente pode ser explicada com base na alta suscetibilidade de neurônios ou sinapses corticais inibitórios ao bloqueio da transmissão. A interrupção inicial dessas vias resulta em desinibição de neurônios excitatórios, manifestada clinicamente como uma estimulação. Estudos eletroencefalográficos indicam que as convulsões por anestésicos locais iniciam-se na amígdala.[37,76] A desinibição dessa parte do sistema límbico permite que ocorram descargas de alta voltagem, que se disseminam através do cérebro. Um achado mais recente de que os anestésicos locais podem bloquear uma família de canais de K^+ (cuja inibição aumenta a excitabilidade neuronal) levanta a possibilidade de que a estimulação do SNC e as arritmias cardíacas possam surgir em parte por uma excitação neuronal direta.[49]

Sistema Cardiovascular

Os anestésicos locais podem exercer vários efeitos sobre o sistema cardiovascular. Algumas influências são benéficas e fundamentam o uso de agentes selecionados no tratamento de arritmias cardíacas; outras não são úteis e servem meramente para acentuar a toxicidade sistêmica. Em quase todos os casos, contudo, os efeitos observados resultam da influência de ações diretas dos anestésicos locais no miocárdio e em leitos vasculares periféricos, assim como ações centrais mediadas indiretamente através do sistema nervoso autônomo.

Miocárdio

Em concentrações não tóxicas, os anestésicos locais diferem em suas influências eletrofisiológicas sobre o coração. A lidocaína diminui a duração do potencial de ação e o período refratário efetivo nas fibras de Purkinje, enquanto a procaína age na direção oposta. Entretanto, ambos os fármacos aumentam o período refratário efetivo em relação à duração do potencial de ação e diminuem o automatismo cardíaco, especialmente em marca-passos ectópicos.

Presumivelmente devido à sua capacidade de bloquear canais de Ca^{2+} e a liberação evocada de Ca^{2+} do retículo endoplasmático, além de reduzir a responsividade miofibrilar ao Ca^{2+} disponível, os anestésicos locais deprimem a contratilidade do miocárdio de maneira dose-dependente.[59] Com doses convencionais de lidocaína, esse efeito é pequeno e os reflexos simpáticos e os efeitos vasculares diretos produzem um aumento compensatório na resistência periférica, o que impede a diminuição na pressão sanguínea. Através de uma desinibição da atividade nervosa simpática mediada centralmente, a frequência cardíaca e a pressão arterial podem elevar-se, coincidentemente com a estimulação do SNC. Inversamente, relatou-se que a mepivacaína em doses moderadas diminui a resistência vascular periférica e aumenta o débito cardíaco,[48] o que sugere que os anestésicos locais em concentrações sanguíneas subtóxicas podem exercer padrões distintos de efeitos diretos e indiretos sobre o coração.

Os anestésicos locais em doses tóxicas para o coração causam efeitos qualitativamente similares. A excitabilidade da membrana e a velocidade de condução são deprimidas em todo o tecido cardíaco. A bradicardia sinusal e a contratilidade do miocárdio dificultada contribuem para a redução do débito cardíaco. Esses efeitos são exacerbados pela hipóxia, mas, mesmo se a respiração for mantida artificialmente, ocorre colapso circulatório após doses excessivamente altas.

Relatos em humanos e experimentos em várias outras espécies confirmam que a bupivacaína e certos outros anestésicos locais altamente lipofílicos são cardiotóxicos comparados com congêneres menos lipofílicos. Há maior probabilidade de arritmias ventriculares graves e colapso cardiovascular, e a ressuscitação é mais problemática. Uma explicação para essas observações envolve o bloqueio uso-dependente.[24] Como indicado na Tabela 16-2, a bupivacaína apresenta um alto peso molecular para um anestésico local. Esse fato, associado à sua tendência lipofílica e talvez ao seu alto pK_a, permite que o fármaco exerça um forte bloqueio fásico em frequências cardíacas normais. A inibição de canais de K^+ e Ca^{2+} também pode contribuir para o potencial arritmogênico da bupivacaína em concentrações tóxicas. Finalmente, a injeção intracerebroventricular de bupivacaína pode causar arritmias intratáveis em animais, indicando uma contribuição do SNC para a toxicidade cardíaca desse fármaco.[10]

Leitos vasculares periféricos

Os efeitos dos anestésicos locais sobre vasos sanguíneos são complexos e dose-dependentes.[4,12] Soluções diluídas aumentam as contrações miogênicas espontâneas e a resistência periférica em certos leitos vasculares, supostamente pelo aumento da concentração citoplasmática de Ca^{2+} nas fibras musculares lisas. Coincidentemente, os anestésicos locais reduzem o tônus vascular relacionado com a função autônoma pelo fato de diminuírem a liberação de neurotransmissores e a responsividade do músculo liso. Doses subconvulsivantes de anestésicos locais exercem influências mínimas sobre a vascularização periférica como um todo. Concentrações sanguíneas tóxicas podem causar dilatação arteriolar e hipotensão profunda.

O efeito final sobre qualquer leito vascular depende do anestésico local, sua concentração e do tônus simpático existente no tecido. Uma estimativa terapeuticamente relevante dos anestésicos locais ordenados em ordem decrescente de potencial vasodilatador consiste em: procaína, bupivacaína, lidocaína, articaína, prilocaína, mepivacaína, ropivacaína e cocaína. Com a possível exceção da ropivacaína, os anestésicos locais administrados por via submucosa inibem a atividade miogênica e o tônus autônomo clinicamente e causam vasodilatação na área da injeção. A cocaína é única em sua capacidade de diminuir o fluxo sanguíneo local após aplicação tópica em superfícies mucosas. A cocaína potencializa o efeito vasoconstritor das catecolaminas por inibição de seu transporte para o interior das terminações nervosas adrenérgicas.

Efeitos Diversos

Além de suas influências sobre as funções cardiovasculares e do SNC, os anestésicos locais exercem poucos efeitos sistêmicos em concentrações compatíveis com a vida. A transmissão na junção neuromuscular e nos gânglios autônomos pode ser afetada, mas para que esses efeitos sejam observados *in vivo* geralmente é necessária administração intra-arterial. Também foram relatados diversos efeitos sobre a musculatura lisa e efeitos antibacterianos, anti-histamínicos e antimuscarínicos.[27] Demonstrou-se que os anestésicos locais afetam o metabolismo do ácido araquidônico e inibem a agregação plaquetária.[16]

Em culturas de tecidos, os anestésicos locais podem interromper numerosas funções celulares — locomoção, endocitose, exocitose, transporte axônico, fusão celular e manutenção da morfologia normal. Esses efeitos têm sido atribuídos a interferências sobre o citoesqueleto (microtúbulos e microfilamentos). Várias atividades enzimáticas Ca^{2+}- e calmodulina-dependentes e vários sistemas de transporte de membrana também são suscetíveis a influências de anestésicos locais.[87] Grande parte das implicações toxicológicas e terapêuticas dessas ações está ainda por ser determinada.

Efeitos dos Vasoconstritores

Frequentemente adicionam-se vasoconstritores às soluções de anestésicos locais para impedir a absorção sistêmica do agente anestésico (Cap. 6). A epinefrina em concentrações de 5 a 20 μg/mL

TABELA **16-2**

Comparação entre Anestésicos Locais Usados em Odontologia

CONTEÚDO DA PREPARAÇÃO	NOME COMERCIAL	DOSE MÁXIMA* (mg/kg)	DOSE MÁXIMA* (mg)	DURAÇÃO DA ANESTESIA (TECIDOS MOLES) INFILTRAÇÃO MAXILAR (min)	DURAÇÃO DA ANESTESIA (TECIDOS MOLES) BLOQUEIO ALVEOLAR INFERIOR (min)
Cloridrato de lidocaína a 2%; epinefrina 1:100.000	Alfacaína com epinefrina 1:100.000	7	500	170	190
Cloridrato de lidocaína a 2%; epinefrina 1:50.000	Alfacaína com epinefrina 1:50.000	3,5†	250†	170	190
Cloridrato de lidocaína a 2%	Xylestesin®	4,5	300	40‡	100‡
Cloridrato de mepivacaína a 2%; levonordefrina 1:20.000	Mepi-Levo® a 2% com Corbadrina® 1:20.000[i]	6,6	400	150	190
Cloridrato de mepivacaína a 3%	Mepisv®	6,6	400	90	165
Cloridrato de prilocaína a 4%; epinefrina 1:200.000	Citanest Forte[ii]	8	600	140	205
Cloridrato de prilocaína a 4%	Citanest[ii]	8	600	105	175
Cloridrato de bupivacaína a 0,5%; epinefrina 1:200.000	Cirucaína	—	90	340	440
Cloridrato de articaína a 4%; epinefrina 1:100.000	Septanest® com epinefrina, 1:100.000	7	—	200	230
Cloridrato de articaína a 4%; epinefrina 1:200.000	Septanest® com epinefrina, 1:200.000	7	—	180	200

*A dose máxima é a menor dos dois valores (p.ex., 7 mg/kg de lidocaína até a dose máxima de 500 mg).
†Doses menores do que as aprovadas pelo U.S. Food and Drug Administration são recomendadas com base no alto conteúdo de epinefrina.
‡A lidocaína sem epinefrina produz anestesia pulpar não confiável, especialmente na maxila.
Notas da Revisão Científica:
[i]Levonordefrina e corbadrina são sinônimos.
[ii]Esta composição não está disponível atualmente no Brasil; nas apresentações brasileiras a concentração usual de prilocaína para uso odontológico é 3%, sempre acompanhada com felipressina a 0,03 UI/mL (Citanest®, Prilonest®, Citocaína®, Biopressin® e Prilostesina®).

(1:200.000 a 1:50.000) é mais comumente usada para esse propósito, mas outras aminas simpatomiméticas, incluindo levonordefrina, norepinefrina e fenilefrina, são ou já foram utilizadas. A manutenção da solução anestésica na área de injeção pela epinefrina é em geral altamente benéfica. A duração da anestesia local pode ser prolongada várias vezes, e o índice de sucesso e a intensidade do bloqueio nervoso podem ser melhorados. Em função da menor quantidade de fármaco necessário, sua toxicidade sistêmica pode ser reduzida, e é mais provável que o metabolismo do anestésico acompanhe o ritmo de absorção do fármaco. Durante uma cirurgia, a hemostasia fornecida pela infiltração de uma solução anestésica local contendo epinefrina também pode ser vantajosa.

Normalmente, os fármacos simpatomiméticos incluídos nas formulações anestésicas não produzem efeitos farmacológicos de consequência clínica além de uma constrição arteriolar localizada. Baixas doses de epinefrina, tais como aquelas contidas em um ou dois tubetes odontológicos de lidocaína com epinefrina a 1:100.000 (18 ou 36 μg), diminuem a resistência periférica total em 20 a 30%, mas a pressão arterial média permanece inalterada devido a um aumento proporcional no débito cardíaco causado por aumentos no volume sistólico, na frequência cardíaca, ou ambos. Doses indiscriminadas, injeção intravascular acidental ou interações medicamentosas adversas podem promover efeitos clinicamente observáveis sobre o SNC e o sistema nervoso simpático. A epinefrina pode causar aumento da frequência cardíaca e da pressão sistólica, causando palpitação desconfortável e dor no peito. Podem ocorrer também inquietação e apreensão semelhantes aos efeitos produzidos pelos anestésicos locais em superdosagem. A fenilefrina, um agonista α-adrenérgico relativamente puro, é amplamente destituída da estimulação cardíaca direta associada à epinefrina, mas pode elevar significativamente as pressões sistólica e diastólica e causar prolongada diminuição reflexa da frequência cardíaca. Outros simpatomiméticos, como a norepinefrina e a levonordefrina, são intermediários em seus efeitos sistêmicos.

Como um guia para pacientes cardíacos, a New York Heart Association recomendou em 1955 que a quantidade de epinefrina administrada durante qualquer sessão não exceda 200 μg (equivalente a 20 mL de uma solução de epinefrina a 1:100.000). Evidências atuais indicam que essa quantidade é excessiva para pacientes com sistema cardiovascular comprometido e que orientações mais restritivas deveriam ser seguidas (Cap. 6). Alguns estudos mostraram que a injeção intraoral de 20 μg de epinefrina efetivamente duplica a concentração plasmática pré-operatória e que doses maiores produzem elevações proporcionalmente maiores.[85] Em doses próximas a 200 μg, a concentração resultante de epinefrina pode ultrapassar as concentrações observadas durante exercício intenso, cirurgia e no feocromocitoma.[25,28] Aumentos no trabalho cardíaco tornam-se significativos, e a probabilidade de ocorrência de isquemias miocárdicas e arritmias cardíacas aumenta.

ABSORÇÃO, DESTINO E ELIMINAÇÃO

Considerações farmacocinéticas a respeito dos anestésicos locais são vitais porque o balanço entre a absorção de um anestésico local na circulação sistêmica e sua remoção através de redistribuição, metabolismo e eliminação determina, em grande escala, o potencial de toxicidade do fármaco.

Absorção

A velocidade de absorção depende de diversos fatores, incluindo a dose e o perfil farmacológico do fármaco utilizado, a presença de um agente vasoconstritor e a natureza do sítio de administração. Quanto mais fármaco for injetado, mais elevada é a concentração sanguínea resultante. Menos óbvias são as influências qualitativas da solução anestésica e como elas interagem com o sítio de administração. Fármacos com propriedades vasodilatadoras potentes, tais como a procaína e a lidocaína, podem aumentar significativamente sua própria absorção, particularmente quando injetadas em um espaço altamente vascularizado. A combinação com epinefrina ou outro vasoconstritor é especialmente importante nesses casos. Fármacos que não são potentes vasodilatadores,

tais como a mepivacaína e a prilocaína, não acentuam muito sua própria absorção e não requerem tanto vasoconstritor para limitar a absorção.

A absorção após aplicação tópica varia amplamente. Embora a pele íntegra e a mucosa queratinizada sejam relativamente impermeáveis, os anestésicos locais são prontamente absorvidos pela maioria das superfícies mucosas. A instilação de tetracaína na fossa piriforme resulta em pico de concentração plasmática de metade a um terço daquele obtido após infusão intravenosa rápida. Em comparação, a absorção de lidocaína pela árvore traqueobrônquica é muito mais lenta. Independentemente do sítio de aplicação, agentes simpatomiméticos aplicados topicamente em doses padrão são ineficazes em retardar a absorção. Para anestésicos locais preparados na forma de pomada ou gel em vez de *spray* aquoso a absorção torna-se muito reduzida.

Distribuição

Ao entrar na circulação, um anestésico local liga-se parcialmente (5 a 95%) a proteínas plasmáticas — particularmente à α_1-glicoproteína ácida e, em menor grau, à albumina — e às hemácias. A ligação às proteínas plasmáticas correlaciona-se diretamente com a hidrofobicidade do anestésico local.[84] Dado que a concentração de α_1-glicoproteína ácida é influenciada por muitos fatores (Cap. 2), a ligação fracional dos anestésicos locais difere de indivíduo para indivíduo e, no mesmo indivíduo, em momentos diferentes. Os fatores que reduzem agudamente a ligação incluem acidose respiratória e possivelmente a coadministração de outros fármacos básicos.

Após a distribuição pelo espaço intravascular, o fármaco não ligado está livre para difundir-se nos vários tecidos do corpo. As denominadas barreiras à difusão são ineficazes contra os anestésicos locais. Além de penetrarem no SNC, esses fármacos atravessam prontamente a placenta e ocasionalmente podem induzir uma depressão cardíaca grave no feto.

Para anestésicos locais do tipo amida e ésteres de metabolização lenta, a distribuição para tecidos periféricos é o principal meio de removê-los da corrente sanguínea e de manter suas concentrações plasmáticas abaixo da faixa tóxica. Em virtude da circulação pulmonar, o pulmão desempenha uma função ímpar nesse processo quando um anestésico local é injetado por via intravenosa.[47] Inicialmente, 90% do fármaco podem ser captados pelo pulmão. Embora a maior parte do agente difunda-se de volta para a corrente sanguínea no primeiro minuto após a injeção, aquela ação tamponadora do pulmão, mesmo sendo efêmera, pode reduzir a um terço o pico de concentração sanguínea arterial.

Metabolismo e Eliminação

O destino metabólico de um agente em particular depende em grande parte da ligação química entre o resíduo aromático e o restante da molécula. Os fármacos do tipo éster são inativados por hidrólise. Os derivados do ácido *p*-aminobenzóico (p. ex., procaína e tetracaína) são metabolizados preferencialmente no plasma pela pseudocolinesterase; para outros ésteres, a proporção entre hidrólise plasmática e tecidual é variável. Os produtos da clivagem hidrolítica podem sofrer biotransformação adicional no fígado antes de serem eliminados na urina. A meia-vida para a hidrólise da procaína é normalmente inferior a 1 minuto, e uma quantidade menor que 2% do fármaco é eliminada em forma inalterada pelos rins.

O metabolismo dos fármacos do tipo amida ocorre essencialmente no fígado. A reação inicial é geralmente a N-desalquilação da terminação amina terciária, principalmente pelo CYP3A4 e CYP1A2.[64,89] Para a maioria das amidas, a amina secundária resultante é suscetível a hidrólise pela atividade amidásica hepática, mas também podem ocorrer conjugação, hidroxilação e posterior desalquilação. O fluxo sanguíneo hepático parece ser o fator limitante que governa o metabolismo da lidocaína e algumas outras amidas; as meias-vidas de eliminação variam de 1,5 a 3,5 horas. A inativação da prilocaína (uma amina secundária) é incomum porque a desalquilação não é necessária antes que a hidrólise possa ocorrer, o que pode explicar por que quase metade do seu metabolismo é extra-hepático. A articaína é também atípica porque é inativada no sangue e outros tecidos por hidrólise de uma cadeia lateral éster necessária para a atividade anestésica local. Com uma meia-vida plasmática inicial de aproximadamente 25 minutos, a articaína é removida da circulação mais rapidamente do que outras amidas injetadas. A rápida biotransformação da articaína em ácido articaínico (um metabólito essencialmente inativo), associada a uma distribuição tecidual extraordinariamente extensa, reduz significativamente o potencial de toxicidade cumulativa após doses repetidas.[78]

Alguns metabólitos de anestésicos locais retêm atividade farmacológica significativa e podem contribuir para a toxicidade do fármaco. Grande parte do efeito sedativo da lidocaína foi atribuída aos seus metabólitos desetilados monoetilglicinaxilidida e glicinaxilidida.[82] Assim como ocorre com os ésteres, quantidades mínimas (1 a 20%) das amidas administradas aparecem na urina na forma de compostos inalterados.

As diferenças na biotransformação dos vários anestésicos locais são às vezes clinicamente relevantes. Indivíduos com certos defeitos genéticos da atividade da pseudocolinesterase são anormalmente mais sensíveis à procaína e outros ésteres (mas presumivelmente não à articaína); doses convencionais desses fármacos podem ocasionalmente levar a reações tóxicas. Por outro lado, doenças hepáticas graves ou redução do fluxo sanguíneo hepático podem produzir intolerância sistêmica à lidocaína e possivelmente também a outros anestésicos locais dependentes de uma adequada função hepática para o seu metabolismo.

EFEITOS ADVERSOS

As soluções anestésicas locais modernas são bastante seguras quando usadas por profissionais competentes. Entretanto, uma quantidade substancial de artigos na literatura que descrevem várias reações adversas confirmam a toxicidade potencial desses agentes, particularmente quando eles são utilizados de maneira inconsequente.

Toxicidade Sistêmica

A maioria dos efeitos tóxicos graves relaciona-se com concentrações sanguíneas excessivas causadas por injeção intravascular inadvertida ou administração de grandes quantidades de fármaco. Os maiores perigos são convulsões, parada respiratória e colapso cardiovascular. Tais reações podem geralmente ser evitadas observando-se três precauções: (1) administrar a menor dose que proporcione anestesia eficaz; (2) usar técnicas de injeção apropriadas, incluindo aspiração; e (3) na ausência de contraindicações pela história do paciente ou pela necessidade operatória, utilizar uma solução contendo vasoconstritor. Se ocorrer uma resposta adversa mesmo com esses procedimentos, deve-se instaurar terapia imediata. O paciente deve ser colocado em posição supina e deve ser administrado oxigênio. Esse procedimento frequentemente é tudo de que se necessita em reações tóxicas leves, respostas à epinefrina ou crises de síncope.

As convulsões são geralmente autolimitadas e não requerem outro tratamento além de ventilação de suporte e proteção do paciente contra ferimentos. A intervenção farmacológica é necessária, contudo, quando as crises são tão intensas ou prolongadas que podem trazer risco de hipóxia. O método mais satisfatório de controle da convulsão no consultório odontológico é a administração intravenosa de um benzodiazepínico de ação rápida.[61] Evidências experimentais e a experiência clínica indicam que a administração intravenosa de diazepam (0,1 a 0,3 mg/kg) ou midazolam (0,03 a 0,1 mg/kg) pode interromper as convulsões por anestésicos locais sem causar efeitos adversos significativos sobre a ventilação ou circulação. Doses intravenosas pequenas de um barbitúrico de ação rápida (p. ex., tiopental) também podem terminar as convulsões por anestésico local, mas tais fármacos tendem a potencializar a fase depressora pós-convulsiva devida ao efeito tóxico do anestésico local. O suxametônio, um bloqueador neuromuscular sem ação depressora sobre o SNC, é ocasionalmente usado em casos refratários. O bloqueio neuromuscular trata somente as manifestações externas de uma convulsão; os distúrbios elétricos centrais progridem sem restrição. Pré-requisito obri-

gatório para uso do suxametônio é a disponibilidade imediata de instituir ventilação artificial, pois o fármaco paralisa os músculos respiratórios.

Vários agentes têm sido administrados profilaticamente na tentativa de prevenir as convulsões. A maioria dos anticonvulsivantes examinados foi decepcionante nesse aspecto, mas em gatos mostrou-se que o diazepam duplica a dose convulsivante média de lidocaína sem causar distúrbios indesejáveis no SNC.[29] O midazolam parece fornecer um benefício similar, e consequentemente qualquer um desses fármacos é uma pré-medicação de escolha quando se prevê a administração de uma grande quantidade de anestésico local. Alguns fármacos antigamente utilizados com frequência em sedação pré-operatória, incluindo petidina e prometazina, podem aumentar a probabilidade de convulsões por anestésicos locais.

O tratamento de reações tóxicas graves é predominantemente sintomático e consiste na reversão das deficiências respiratórias e circulatórias à medida que elas ocorrem. Como a maioria das mortes atribuídas aos anestésicos locais está relacionada com a hipóxia tecidual, o suporte ventilatório é de crucial importância. A hipotensão arterial é controlada pela coadministração de fluidos intravenosos e agentes simpatomiméticos. Quando há parada da função cardíaca, impõem-se técnicas de ressuscitação cardiopulmonar.

Respostas Teciduais Locais

Os anestésicos locais comercialmente disponíveis são relativamente não irritantes para os tecidos. Muitas reações descritas no passado eram causadas não pelos anestésicos locais, mas por contaminantes metálicos ou alcoólicos que passavam às soluções durante ou após a fabricação. As concentrações de anestésico local necessárias para lesar nervos periféricos geralmente excedem em muito as concentrações necessárias ao bloqueio da transmissão. Contudo, a injeção intraneural acidental pode levar a danos no nervo pela combinação de anestésico local não diluído, forte pressão hidrostática e lesão física direta. Agentes em alta concentração, tais como soluções de prilocaína ou articaína a 4%, são significativamente mais propensas a causar lesões nervosas prolongadas ou permanentes quando administrados para bloqueio do nervo alveolar inferior.[40] A exposição de neurônios sem bainha a essas concentrações causa aumento irreversível do Ca^{2+} intracelular e morte celular por necrose.[46]

As preparações anestésicas convencionais podem induzir necrose focal no tecido muscular esquelético próximo ao sítio de injeção.[93] O dano ocorre rapidamente após uma única administração e é completamente revertido em algumas semanas. Em certas circunstâncias, os anestésicos locais podem também impedir a motilidade celular, deprimir a síntese de colágeno e retardar o reparo de feridas.

Respostas teciduais adversas às preparações injetáveis de anestésicos locais são geralmente causadas ou exacerbadas pelos vasoconstritores adicionados. A epinefrina cria hipóxia tecidual por redução do fluxo sanguíneo local ao mesmo tempo que aumenta o consumo de oxigênio. Embora a lesão tecidual possa ser induzida por qualquer simpatomimético atualmente usado, a norepinefrina é particularmente capaz de causar necrose isquêmica. A injeção de anestésico local com um vasoconstritor foi descrita historicamente como especialmente perigosa em áreas supridas por artérias terminais (p. ex., nariz, dedos e pênis). Pesquisas mais recentes demonstraram, contudo, a segurança da epinefrina usada com anestésicos locais em bloqueios nervosos em dedos e para injeções em nariz e orelha.[42,60] Em Odontologia, a irritação tecidual pode provocar maior incidência de dor pós-anestésica no sítio de injeção em pacientes que recebem formulações anestésicas contendo vasoconstritores.

Reações Idiossincráticas

Em raras situações, certos pacientes apresentam reações tóxicas a pequenas quantidades de anestésico local. Algumas dessas reações podem representar uma suscetibilidade anormal ao anestésico local. Mais frequentemente, essas respostas estão relacionadas com a ansiedade, ou com o vasoconstritor, ou são resultado de injeção intravascular inadvertida. Quanto a essa última possibilidade, observou-se acidentalmente que a dose convulsivante de lidocaína em seres humanos é de apenas 10 mg quando o fármaco é injetado na artéria vertebral.[50]

Alguns especialistas pensaram anteriormente que os anestésicos locais do tipo amida eram agentes causais da hipertermia maligna (HM). Essa conclusão baseou-se em alguns poucos relatos de casos de suposta HM e na capacidade de fármacos como a lidocaína de potencializar a contratura muscular esquelética em várias situações experimentais. Subsequentemente, evidências diretas indicaram que nenhum anestésico local injetável é um agente desencadeante. A lidocaína não apresenta efeito na HM suína e não causa problemas quando utilizada para anestesia local em pacientes com história de HM.[90] Os anestésicos locais do tipo amida são seguros para uso odontológico de rotina em pacientes suscetíveis à HM, e a lidocaína pode ser utilizada para o tratamento de arritmias ventriculares durante um episódio agudo de HM.

Fenômenos Alérgicos

Os anestésicos locais raramente causam reações alérgicas; contudo, quando isso ocorre, geralmente envolve um derivado éster do ácido *p*-aminobenzoico. O metilparabeno, um conservante usado em certas preparações anestésicas locais (mas não em tubetes odontológicos), pode também ocasionalmente servir como estimulante antigênico. Historicamente, a maioria dos casos documentados de alergia — na forma de dermatite de contato — ocorreu em dentistas e outros profissionais de saúde regularmente expostos a agentes ésteres. Erupções urticariformes, *rash* cutâneo eritematoso e outras respostas dermatológicas representam manifestações típicas de alergia ao anestésico local em pacientes e são regularmente tratadas com anti-histamínicos. As respostas anafiláticas de natureza grave requerem emprego de epinefrina.

Desde 1976, acumularam-se evidências de que certos indivíduos, em sua maioria pacientes asmáticos, são intolerantes aos sulfitos, incluindo os conservantes bissulfito e metassulfito usados em soluções anestésicas locais que contenham vasoconstritores. Embora o relato de caso original[66] pareça ter tido uma base imunológica, os achados subsequentes sugerem que os indivíduos mais afetados são hiper-reativos a sulfitos inalados ou ingeridos, mas não aos injetados. Essas reações são mais apropriadamente classificadas como idiossincráticas, e não contraindicam o uso de anestésicos locais contendo sulfito, exceto talvez em alguns pacientes com asma esteroide-dependente. Relatos de casos isolados de alergia ao bissulfito após a administração intraoral de anestesia local constituem a rara contraindicação absoluta.[72]

A despeito da baixa incidência de alergia verificável a soluções anestésicas locais, uma grande porcentagem de indivíduos apresenta história médica de suposta hipersensibilidade a anestésicos locais. Muitos desses casos indubitavelmente representam reações de ansiedade ou tóxicas, erroneamente diagnosticadas como de origem imunológica. Tais enganos são particularmente evidentes quando envolvem as amidas, porque a maioria das investigações demonstrou que esses compostos são praticamente não alergênicos.[7] Quando está envolvido um agente único, a substituição por outro anestésico local é o método mais simples de resolver o problema se levarmos em consideração o fato de que os ésteres podem exibir alergenicidade cruzada entre si e com o metilparabeno.

A seleção do fármaco torna-se mais difícil quando um paciente relata alergia a todos os agentes convencionais. A difenidramina (a 1% com epinefrina 1:100.000) e outros anti-histamínicos têm sido utilizados com algum sucesso em tais instâncias, mas a sua conveniência como anestésico local é limitada. Uma estratégia alternativa é pesquisar a hipersensibilidade aos fármacos. Embora os testes de sensibilidade geralmente não sejam confiáveis e possam ser potencialmente perigosos, um protocolo de injeções subcutâneas graduadas até testes de desafio pleno em um ambiente com supervisão médica provou ser útil na identificação das formulações anestésicas locais que podem ser administradas com segurança.[30]

Uso durante a Gestação

Os anestésicos locais são geralmente conceituados como seguros para uso durante a gestação. Estudos em mulheres que receberam anestesia local para procedimentos de emergência no primeiro trimestre e/ou procedimentos odontológicos de rotina no segundo trimestre sustentam essa visão.[54] Estudos em animais também são

amplamente negativos, embora tenha sido demonstrado que a bupivacaína causa morte fetal em doses cinco vezes maiores do que as doses humanas máximas recomendadas. O U.S. Food and Drug Administration (FDA) classificou a lidocaína e a prilocaína na categoria de risco B durante a gestação, e a articaína, mepivacaína e bupivacaína na categoria C (Cap. 3).

Surgiu a possibilidade de que os anestésicos locais pudessem afetar o desenvolvimento comportamental da prole. Observou-se que a injeção a meio termo da gestação de uma dose única intramuscular de anestésico local equivalente à dose máxima humana recomendada produziu retardos de desenvolvimento e déficits de comportamento em ratos.[80] Esses resultados não foram verificados em primatas, mas são preocupantes à vista da estimativa de que 23% de todas as crianças são expostas a anestésicos locais em algum momento *in utero*.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Devido a suas influências sobre membranas excitáveis, os anestésicos locais são potencialmente capazes de interagir com um amplo espectro de agentes terapêuticos. Os efeitos depressores dos anestésicos locais sobre o SNC somam-se aos efeitos de anestésicos gerais, barbitúricos e analgésicos opioides, produzindo interações com significado terapêutico e toxicológico. A lidocaína combinada com outro fármaco antiarrítmico pode gerar distúrbios profundos no automatismo e condutibilidade cardíacos, muito maiores do que qualquer um dos compostos causaria se utilizado isoladamente. Embora modesta em si, a atividade bloqueadora neuromuscular dos anestésicos locais tem sido aproveitada como auxiliar para a prevenção das fasciculações induzidas pelo suxametônio e na redução da dose de suxametônio necessária durante uma cirurgia para adequado relaxamento muscular. A elucidação da função das enzimas CYP3A4 e CYP1A2 no metabolismo dos anestésicos locais tipo amida levaram à verificação de que inibidores dessas enzimas, tais como a eritromicina (CYP3A4) e a fluvoxamina (CYP1A2), podem aumentar ligeiramente as concentrações plasmáticas de lidocaína e agentes correlatos.[64]

Em unidades de cuidados coronarianos, onde grandes doses de lidocaína podem ser infundidas por via intravenosa para tratamento de arritmias ventriculares, a coadministração de cimetidina,[45,70] um bloqueador do receptor H_2 da histamina, ou de propranolol,[9] um antagonista β-adrenérgico, redundou em toxicidade da lidocaína. Ambos os agentes parecem inibir diretamente a oxidação da lidocaína; o propranolol também reduz o fluxo sanguíneo hepático e o ingresso do anestésico local no fígado.

Uma interação particular pode ocorrer entre certos ésteres e as sulfonamidas. A procaína e alguns outros anestésicos locais (benzocaína, tetracaína) são metabolizados, gerando ácido *p*-aminobenzóico. A ação antibacteriana das sulfonamidas é competitivamente antagonizada por esse metabólito.

Embora o potencial de interações que envolvem anestésicos locais seja grande, as manifestações clínicas ambulatoriais aparecem com pouca frequência e somente quando doses muito altas são usadas ou quando estão presentes fatores incomuns do paciente. Muito mais prováveis são as interações entre vários fármacos e os vasoconstritores usados durante a anestesia local. A epinefrina pode gerar arritmias ventriculares durante a anestesia geral. De maneira similar, as catecolaminas podem induzir alterações indesejáveis no desempenho cardíaco e na pressão arterial em pacientes que fazem uso de antidepressivos tricíclicos e inibidores correlatos do transporte de norepinefrina, cocaína, bloqueadores β-adrenérgicos não seletivos, digoxina, inibidores da catecol-O-metiltransferase, ou fármacos bloqueadores de neurônios adrenérgicos (p. ex., guanetidina). Compostos com atividade bloqueadora intensa de receptores α-adrenérgicos, tais como os antipsicóticos fenotiazínicos e butirofenonas, podem causar hipotensão se coadministrados em grandes doses com a epinefrina.

Apesar de instruções contrárias contidas nas bulas aprovadas pela FDA, os anestésicos locais que contêm epinefrina podem ser usados sem restrições especiais em pacientes em uso de inibidores da monoamino-oxidase (MAO). As catecolaminas exógenas são em sua maioria degradadas pela enzima catecol-O-metiltransferase; a inibição da MAO tem pouco impacto sobre seus respectivos destinos metabólicos ou ações cardiovasculares.[13] Dentre os vasoconstritores utilizados com os anestésicos locais, somente a fenilefrina é contraindicada na vigência de terapia com inibidores da MAO.

A interação mais importante apresentada pelos vasoconstritores é intencional: inibição da absorção do anestésico local do sítio de injeção. Dados em animais sugerem, contudo, que essa não é a única interação que pode ocorrer envolvendo o agente anestésico e o vasoconstritor acompanhante. Estudos sobre letalidade aguda documentam que a epinefrina potencializa a toxicidade de alguns anestésicos locais administrados intravenosamente.[2,91] Por proteger contra a depressão da pressão sanguínea causada pelo anestésico local, o vasoconstritor permite que uma fração de anestésico maior do que o normal atinja o cérebro e a medula espinal.[92] Não se sabe se essa interação ocorre em seres humanos.

Devido em grande parte à estimulação cardiovascular associada às aminas simpatomiméticas, têm-se focado alternativas não catecolaminérgicas para vasoconstrição. Dentre elas, alguns análogos do hormônio antidiurético vasopressina se mostraram adequados, um deles, a felipressina (2-fenilalanina-8-lisina-vasopressina), é usado na Europa e em outros países como vasoconstritor para anestesia local. Embora não seja tão eficaz quanto a epinefrina e não seja confiável para promover hemostasia cirúrgica, a felipressina evita os problemas de interação medicamentosa das catecolaminas. A toxicidade local também é reduzida, pois a felipressina não estimula o consumo de oxigênio tecidual. Os anestésicos locais com felipressina não estão disponíveis nos Estados Unidos.

USOS TERAPÊUTICOS GERAIS

Os anestésicos locais são largamente usados para alívio da dor. Por evitarem a necessidade de anestesia geral, esses fármacos mostraram-se providenciais na redução da mortalidade e morbidade associadas a vários procedimentos cirúrgicos. Eles também prestam um serviço valioso diminuindo a dor de queimaduras solares, odontalgias e outras dores. Além disso, os anestésicos locais são cada vez mais utilizados com propósitos não relacionados com o controle da dor.

Técnicas Anestésicas

O início do efeito, a qualidade, a extensão e a duração da anestesia local variam acentuadamente com a técnica de administração usada. Como se poderia esperar, nenhum agente isolado é capaz de preencher todos os requisitos clínicos que se esperam dos anestésicos locais.

Aplicação tópica

Os anestésicos locais são preparados para uso tópico em diversas formas farmacêuticas. As soluções aquosas e *sprays* são especialmente adequados para a cobertura de grandes superfícies; a anestesia de pequenas áreas é frequentemente mais bem realizada com uma pomada ou gel viscoso. Embora a penetração pela epiderme intata seja insignificante, a absorção pela pele lesada ou pelas membranas mucosas pode ser rápida. As atividades tópicas frequentemente não correspondem às eficácias conseguidas em outros sítios de administração; a tetracaína e a lidocaína são úteis topicamente como agentes isolados, enquanto a mepivacaína, prilocaína e procaína não o são. A benzocaína, ineficaz por via parenteral, adapta-se bem para anestesia superficial devido à sua absorção sistêmica lenta e relativa segurança.

Infiltração, bloqueio de campo e bloqueio nervoso

A inibição da transmissão em porções circunscritas do sistema nervoso periférico é realizada através das técnicas de infiltração, bloqueio de campo e bloqueio nervoso. A anestesia infiltrativa é realizada pela injeção de um anestésico local na área a ser anestesiada. Dessa maneira, as extremidades nervosas expostas à solução anestésica rapidamente perdem a responsividade. O bloqueio de campo refere-se à injeção subcutânea ou submucosa de agentes anestésicos nos quais a anestesia estende-se distalmente aos tecidos

infiltrados com o fármaco. Em Odontologia, a anestesia pulpar após injeção supraperióstica é uma forma de bloqueio de campo, porque o anestésico local não tem acesso à polpa, entretanto torna-a insensível aos estímulos. O bloqueio nervoso é produzido pelo depósito de uma solução anestésica local próximo ao tronco nervoso apropriado, mas proximal à área pretendida da anestesia. Após um certo período de latência necessário para a penetração do anestésico local no interior do nervo, as sensações são perdidas em todos os tecidos inervados pela porção distal do nervo afetado. Embora as infiltrações, os bloqueios de campo e os bloqueios de nervos únicos geralmente anestesiem áreas discretas, as injeções compostas (p. ex., bloqueios do plexo braquial ou ciático-femoral) podem afetar grandes segmentos do corpo, incluindo membros inteiros. Todos os diversos anestésicos locais adequados para infiltração também são úteis para bloqueios de campo ou nervosos.

Anestesia espinal[i]

A deposição de uma solução anestésica local no espaço subaracnoide pode ser usada para produzir anestesia cirúrgica em todas as estruturas do corpo abaixo do diafragma. A injeção é normalmente feita abaixo da primeira vértebra lombar para evitar possível lesão da medula espinal. Quando introduzido, o fármaco se mistura com o fluido cerebrospinal e começa a difundir-se pelo espaço subaracnoide. A extensão da difusão do anestésico local no sentido cefálico e o nível de anestesia obtido são controlados por vários fatores, incluindo a dose, gravidade específica (baricidade) e volume da solução de anestésico local administrada; o tamanho e a posição do canal vertebral; e o grau de mistura com o fluido cerebrospinal imposto pela velocidade de injeção e pelos movimentos do paciente. A tetracaína, a lidocaína e a bupivacaína são mais comumente usadas para anestesia espinal nos Estados Unidos, mas vários outros agentes também são utilizados.

Bloqueio epidural[ii]

A infusão de anestésico local no espaço virtual entre a dura-máter e o tecido conjuntivo que reveste o canal vertebral fornece uma alternativa eficaz à anestesia subaracnoide. A resistência do paciente à injeção epidural não constitui problema, e evitam-se as dificuldades neurológicas às vezes encontradas após o bloqueio espinal. Contudo, o início dos efeitos da anestesia epidural é comparativamente lento, e a quantidade total de fármaco requerido é consideravelmente maior do que para a anestesia subaracnoide. O nível de anestesia é também menos previsível e mais difícil de controlar. Conquanto virtualmente qualquer anestésico local disponível para bloqueio nervoso possa ser utilizado, a bupivacaína, a ropivacaína e a lidocaína são especialmente populares para anestesia epidural.

Injeção intravascular

Os anestésicos locais são às vezes introduzidos diretamente em um vaso sanguíneo para efetuar analgesia regional de curta duração. Uma técnica popular consiste em injetar uma solução anestésica (p. ex., lidocaína a 0,5%) por via intravenosa em um membro previamente exsanguinado por elevação ou através de uma faixa de Esmarch. O isolamento da solução anestésica local da circulação sistêmica é realizado pela colocação de um torniquete pneumático proximal ao sítio de injeção. A saída do anestésico local do compartimento vascular para os tecidos periféricos é tão rápida que a liberação do torniquete 5 minutos após a injeção não resulta em concentrações sanguíneas tóxicas. Outras técnicas que usam anestésicos locais intravasculares também têm sido ocasionalmente praticadas. A lidocaína pode ser misturada a fármacos conhecidamente irritantes na tentativa de aliviar a dor associada à injeção intravascular destes últimos.

Tratamento de Arritmias Cardíacas

A lidocaína, a procainamida (o congênere amida da procaína) e alguns fármacos anestésicos locais-símiles (p. ex., flecainida e mexiletina) têm lugar estabelecido na conduta terapêutica de arritmias cardíacas, especialmente de origem ventricular. As propriedades antiarrítmicas desses agentes são discutidas no Capítulo 24.

Outros Usos

Os anestésicos locais são ocasionalmente administrados por via intravenosa para produzir ou suplementar a anestesia geral. Como um agente coadjuvante, a lidocaína tem sido usada para prevenir dor muscular pós-operatória causada pelo suxametônio e para deprimir os reflexos das vias aéreas e as respostas do sistema nervoso simpático durante intubação e extubação endotraqueal ou outros procedimentos que afetam a árvore brônquica. Os anestésicos locais também têm sido usados, com sucesso variável, para tratar a tosse prolongada e laringospasmos, e como medicação analgésica e anticonvulsivante intravenosa. Um cataplasma[iii] adesivo contendo lidocaína a 5% está aprovado para alívio de nevralgia pós-herpética. Finalmente, o efeito anti-inflamatório da lidocaína tem sido utilizado para tratar o íleo paralítico pós-operatório.

USOS EM ODONTOLOGIA

Seria difícil exagerar a profunda influência da anestesia local na prática da Odontologia. A maioria dos procedimentos restauradores complexos rotineiramente realizados em pacientes conscientes seria inconcebível sem controle efetivo da dor. Através da eliminação das sensações nociceptivas associadas ao tratamento dentário, os anestésicos locais aumentam a aceitação do tratamento pelo paciente e, portanto, contribuem significativamente para a saúde oral. Como os anestésicos locais são tão frequentemente utilizados e, para muitos profissionais, representam os únicos fármacos administrados por via parenteral, a toxicidade e eficácia desses agentes são de particular interesse e preocupação.

Segurança em Odontologia

Sem dúvida, a anestesia local é frequentemente mais segura em Odontologia do que em medicina. As doses usadas para injeção na cavidade oral são frequentemente inferiores a um décimo das doses utilizadas para bloqueio de nervos compostos ou para injeção epidural. Os pacientes que recebem anestesia dentária encontram-se geralmente com melhor saúde sistêmica do que alguns pacientes da área médica que requerem cirurgia, e geralmente submetem-se somente a pequeno estresse operatório. Não obstante, ocasionalmente surgem relatos de morte por anestesia local na prática odontológica.

As estatísticas relacionadas com a toxicidade dos anestésicos locais em Odontologia são escassas e sujeitas a erro. Os números de mortalidade variam desde uma morte em 1,4 milhão de administrações de anestésico local[74] até uma em cada 45 milhões.[75] Esses valores estão abertos a discussão. É possível que algumas mortes por anestésicos locais não sejam relatadas e que outras sejam erroneamente identificadas como infartos do miocárdio ou acidentes vasculares cerebrais. É também bastante provável que algumas mortes imputadas aos anestésicos locais sejam causadas por estresse do procedimento ou sejam meramente acidentes de tempo e lugar, e não tenham sua causa absolutamente relacionada com a administração do fármaco. São limitadas as compilações das reações adversas não fatais diretamente atribuídas aos anestésicos locais na prática clínica; contudo, Persson[65] registrou efeitos adversos em 2,5% de 2.960 pacientes que receberam um ou dois tubetes de agentes anestésicos diversos. Como a maioria das complicações observadas — palidez, inquietação, sudorese, fadiga, palpitação, náuseas e desmaio — são manifestações comuns de ansiedade aguda, é evidente que muitos efeitos adversos relacionados com a anestesia local são de fato gerados pelo processo de injeção e não propriamente pelos fármacos.

A maioria das reações sistêmicas não psicogênicas em pacientes adultos surge provavelmente de injeções intravasculares acidentais. Considerando-se a pequena quantidade de anestésico local (p. ex., <100 mg de lidocaína) rotineiramente administrada na maioria dos procedimentos, a ocorrência de superdosagem

[i]Nota da Revisão Científica: A anestesia espinal ou subaracnoide é também muito conhecida no Brasil como "raquianestesia".

[ii]Nota da Revisão Científica: O bloqueio epidural é também denominado "anestesia peridural".

[iii]Nota da Revisão Científica: Também conhecido como "compressa" ou, mais popularmente, "emplastro".

tóxica parece improvável; as respostas alérgicas também são consideradas raras, particularmente com os fármacos do tipo amida em uso atualmente. Os testes de aspiração indicam que a agulha é colocada dentro de um vaso sanguíneo em aproximadamente 3% de todas as injeções e muito mais frequentemente durante o bloqueio do nervo alveolar inferior e do nervo alveolar superior posterior. A ausência de sangue após aspiração do êmbolo da seringa não garante que a agulha esteja fora do vaso; a utilização de força ou tempo inadequados para aspiração, ou a colocação do bisel contra o revestimento interno do vaso pode evitar que o sangue penetre no tubete anestésico.

Diante do fato de que em pacientes cardíacos a lidocaína é rotineiramente injetada por via intravenosa em quantidades que excedem aquelas usadas em um tubete odontológico sem produzir manifestações tóxicas, foi proposto que os anestésicos locais injetados intra-arterialmente na cavidade oral podem obter acesso direto ao SNC passando regressivamente pelos ramos e tronco da artéria carótida externa e penetrando na artéria carótida interna.[3] Essa hipótese explicaria as reações adversas associadas a pequenas quantidades do fármaco, mas estudos em ratos demonstraram que injeções na carótida interna são menos tóxicas do que administrações intravenosas.[91] A explicação para esse achado é que fisiologicamente o círculo de Willis não é patente no cérebro normal, impedindo a entrada do fármaco no bulbo, local em que o agente pode deprimir a respiração. É possível que as reações tóxicas em Odontologia possam ocorrer somente em pacientes com uma circulação cerebral anormal, mas uma explicação mais plausível é que a injeção intravenosa, até mesmo das pequenas quantidades de fármaco em um único tubete odontológico, pode causar respostas adversas em indivíduos sensíveis, particularmente se a solução for administrada rapidamente e se estiver presente um vasoconstritor.

Apesar da discussão anterior, existem duas situações nas quais as chances de superdosagem tóxica são preocupantes: anestesia local em crianças pequenas e administração de altas doses durante sedação profunda ou anestesia geral superficial. Os limites máximos das doses são rapidamente atingidos em pacientes jovens. A injeção de dois tubetes de mepivacaína a 3% excede a dose máxima recomendada para uma criança de 15 kg, e a desatenção a esses limites já resultou desnecessariamente em fatalidades.[11,43] A combinação de depressão do SNC com possível acidose respiratória e a tendência à realização de procedimentos dentários em múltiplos quadrantes aumenta o risco de toxicidade sistêmica em adultos e crianças submetidos a sedação ou anestesia. Quando agentes sedativos, analgésicos e anestésicos locais são administrados em conjunto em sobredose, podem esperar-se resultados fatais.[38]

Seleção do Fármaco

A seleção de um anestésico local para aplicação dentária deve incluir considerações de eficiência, segurança e necessidades individuais operatórias e do paciente. A dificuldade de avaliação de tais fatores é ilustrada pela diversidade de resultados obtidos em vários ensaios clínicos. Uma das poucas áreas de consenso é que a introdução da amida lidocaína em 1948 marcou um avanço significativo sobre as preparações éster então disponíveis. Para uso rotineiro, o cloridrato de lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 permanece sendo o anestésico odontológico padrão.

Além da lidocaína, quatro amidas adicionais estão disponíveis em tubetes odontológicos que apresentam vantagens similares quanto a estabilidade, não alergenicidade e eficácia em relação aos agentes ésteres (Tabela 16-2). A mepivacaína, introduzida em 1957, é de maneira geral equivalente à lidocaína em seu perfil farmacológico. Duas características distintas da mepivacaína são sua ineficácia tópica e seu uso em solução a 3% sem vasoconstritor. A prilocaína, usada clinicamente pela primeira vez em 1960, é uma alternativa menos potente e menos tóxica à lidocaína. Como a mepivacaína, ela não é usada topicamente como agente isolado, mas é eficaz para aplicação odontológica sem epinefrina.

A articaína, o único anestésico local do tipo amida com anel tiofênico, foi primeiramente testada em seres humanos em 1970 e está agora disponível para uso odontológico nos Estados Unidos, Canadá, Brasil e Europa. Uma questão de interesse atual é se as formulações de articaína a 4% com epinefrina 1:100.000 ou 1:200.000 são equivalentes ou superiores a outras preparações amida. Embora testes clínicos controlados não tenham geralmente demonstrado eficácia maior com injeções padrão, muitos profissionais acreditam que a articaína aumenta a probabilidade de se obter alívio da dor adequado em casos nos quais outros agentes fracassaram.[39,54] Mais recentemente, diversos estudos indicaram a superioridade clínica da articaína em relação à lidocaína (ambas com epinefrina) quando injetadas supraperiosticamente para anestesia mandibular.[41,71]

A bupivacaína foi usada inicialmente em 1963, mas não foi comercializada em tubetes odontológicos até 1983. Ela exibe um início de ação ligeiramente mais lento do que as outras amidas, mas é similarmente eficaz após bloqueio nervoso e apresenta duração de ação muito mais longa, o que a torna bem adequada para fornecer alívio da dor pós-operatória em cirurgia oral. A preparação de bupivacaína proposta para uso odontológico é uma solução a 0,5% com epinefrina 1:200.000.

Uma diferença significativa entre as preparações amida relaciona-se com a presença ou ausência de vasoconstritor. As formulações anestésicas locais sem epinefrina são particularmente úteis quando as aminas simpatomiméticas estão contraindicadas. As soluções sem vasoconstritor são adicionalmente promovidas por sua duração de ação mais curta. Embora a anestesia de tecidos moles seja comparativamente breve após injeção maxilar de mepivacaína a 3% ou prilocaína a 4% (ambas sem vasoconstritor), as diferenças na duração após bloqueio nervoso mandibular são triviais (Tabela 16-2). Como o período de anestesia pulpar é frequentemente 20% a 25% inferior ao da anestesia de tecidos moles, a limitada duração de ação maxilar desses agentes é às vezes desvantajosa. Para procedimentos restauradores com duração média de 25 minutos, a prilocaína a 4%, que se compara de maneira favorável com a lidocaína a 2% com epinefrina em relação ao início de ação e à profundidade de anestesia, fracassa em aproximadamente um quinto do tempo de adequado alívio da dor à medida que se aproxima do final do procedimento.[17]

A utilização de anestésicos locais sem vasoconstritores na odontopediatria merece comentário especial. Afirma-se às vezes que a duração menor dos sintomas do tecido mole com soluções anestésicas locais sem vasoconstritores reduz a incidência de autotraumatismos de língua, bochechas e lábios. Tais declarações são questionáveis, porque o bloqueio dos nervos lingual, alveolar inferior e bucal que suprem a maioria dos tecidos em risco não é significativamente encurtado por essas preparações. Nenhum estudo foi relatado relacionando uma redução na queilite traumática pelo uso de soluções sem vasoconstritores. Considerações sobre a toxicidade sistêmica deveriam limitar o uso odontopediátrico de anestésicos locais sem vasoconstritores.[23] Como a margem de segurança dos anestésicos locais é bastante baixa em crianças pequenas, é aconselhável utilizar-se uma preparação contendo um vasoconstritor caso sua não utilização resulte em administração de maior quantidade total de fármaco. A injeção de fentolamina pode ser uma estratégia alternativa melhor para reduzir a incidência de lesão acidental dos tecidos moles (Cap. 7).

Além de defender o uso de compostos amida em vez dos ésteres, é difícil sugerir um anestésico local particular para aplicação odontológica de rotina. Se o tratamento proposto requer um volume considerável de fármaco ou necessita de uma cirurgia prolongada, estão indicadas formulações tais como lidocaína com epinefrina. Pequenos volumes de lidocaína com epinefrina 1:50.000 podem ser vantajosos quando se deseja hemostasia cirúrgica. A articaína com epinefrina pode ser considerada em situações nas quais a curta meia-vida do fármaco e a possível maior eficácia possam ser vantajosas. A bupivacaína com epinefrina seria uma boa escolha para bloqueio nervoso se for desejado um efeito significativamente mais longo. Uma solução de anestésico local sem vasoconstritor poderia ser apropriada, contudo, para procedimentos curtos envolvendo a arcada dentária superior.

Na ausência de fatores especiais do paciente ou necessidades operatórias, a seleção do fármaco é mais bem fundamentada nas respectivas eficácias anestésicas e nas toxicidades potenciais dos agentes disponíveis. Como ainda não surgiu uma preparação anestésica local definitivamente superior às demais em relação ao alívio da dor, o uso de um fármaco particular deve ser determi-

nado em grande parte por sua probabilidade relativa de evitar respostas desagradáveis. Não foram publicadas estimativas da toxicidade sistêmica dos anestésicos locais usados em odontologia. Aceitando que as reações adversas na maioria dos pacientes são causadas por injeções intravasculares, pode-se prever, considerando somente o anestésico local envolvido, que a solução de mepivacaína a 3% seria 50% mais tóxica do que o mesmo volume de mepivacaína a 2% com levonordefrina.[23] No entanto, conforme descrito anteriormente, as evidências sugerem que as aminas simpatomiméticas podem potencializar a toxicidade intravascular de anestésicos locais administrados concomitantemente, tornando esse tipo de conclusão impossível. Até que informações definitivas sobre os potenciais tóxicos intravasculares das diversas formulações anestésicas locais tornem-se disponíveis, não se pode recomendar uma preparação para uso geral em detrimento de todas as outras.

PREPARAÇÕES E DOSES

Agentes para Administração Parenteral

Os anestésicos locais propostos para injeção na cavidade oral são apresentados em tubetes de dose única de 1,7 mL ou 1,8 mL. (Essas diferenças relacionam-se em grande parte com mudanças na regulamentação da FDA quanto à informação do volume do tubete, não em relação a disparidades verdadeiras de volume. É seguro presumir um volume de 1,8 mL com o objetivo de cálculo da dose.) O veículo do anestésico local consiste em água destilada livre de pirogênios com adição de cloreto de sódio para equilíbrio osmótico. As soluções anestésicas locais em tubetes têm pH variando desde menos de 3,0 até mais de 6,0; as preparações com vasoconstritores são ajustadas em um pH mais baixo do que as formulações sem vasoconstritores para aumentar a estabilidade das aminas simpatomiméticas componentes. O ácido cítrico e o metabissulfito de sódio (ou antioxidante equivalente) também são incluídos como auxiliares contra a deterioração do vasoconstritor. (A oxidação das catecolaminas produz ácidos que tendem a diminuir o pH com o tempo.) Alguns anestésicos locais contêm metilparabeno; esse aditivo, se por um lado é útil por sua ação antimicrobiana em frascos multiuso, por outro não tem finalidade em tubetes odontológicos, e tem sido excluído. Os anestésicos locais atualmente disponíveis no comércio para Odontologia nos Estados Unidos e Canadá são discutidos em seguida.

Cloridrato de lidocaína

A lidocaína é um derivado aminoetilamida da xilidina. Ela é muitas vezes mais potente e tóxica do que a procaína e fornece anestesia local comparativamente mais rápida, mais extensa e de maior duração. A administração de cloridrato de lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000 é mais adequada para uso odontológico de rotina, mas o fármaco também está disponível como solução sem vasoconstritor e com epinefrina 1:50.000. Embora a lidocaína a 2% com vasoconstritor forneça anestesia dentária satisfatória em circunstâncias normais, ela é algumas vezes ineficaz em tornar dentes sensíveis completamente indolores. Foi demonstrado que uma solução concentrada de lidocaína a 5% com epinefrina 1:80.000 produz anestesia eficaz na maioria dos casos quando as preparações anestésicas locais convencionais fracassam.[32] A lidocaína é a única amida comercializada como agente isolado para anestesia tópica em Odontologia. Formulações de cloridrato de lidocaína compreendem um gel a 2%, uma solução viscosa a 2%, uma solução a 4%, e no Canadá um *spray* tópico a 10%. A lidocaína base é comercializada em pomada e solução a 2,5% e 5% e em *spray* aerossol a 10%. Um cataplasma adesivo mucoso de 2 cm de comprimento e 1 cm de largura contendo 46,1 mg de lidocaína também está disponível.

Cloridrato de mepivacaína

A mepivacaína é um produto amida da xilidina e do ácido N-metilpipecólico. Similar em muitos aspectos à lidocaína, o cloridrato de mepivacaína é comercializado em uma concentração de 2% com levonordefrina 1:20.000 e como solução a 3% sem vasoconstritor. Em contraste com alguns anestésicos locais ésteres, é raro haver alergia cruzada entre mepivacaína e agentes correlatos.

Cloridrato de prilocaína

Em contraste com outros anestésicos amida, a prilocaína é uma amina secundária derivada da toluidina. Menos potente do que a lidocaína, o cloridrato de prilocaína é comercializado como solução a 4% com e sem epinefrina 1:200.000. Como a toxicidade sistêmica da prilocaína é aproximadamente metade da lidocaína, os efeitos tóxicos em base volumétrica (em mL) são essencialmente iguais. Casos de cianose observados após grandes doses de prilocaína (>400 mg) resultam de sua transformação metabólica em *o*-toluidina, um indutor de metemoglobinemia. A prilocaína também tem sido associada a uma maior incidência de lesões nervosas após injeções para bloqueio do nervo alveolar inferior do que as observadas com lidocaína ou mepivacaína.

Cloridrato de articaína

A articaína é a única entre as amidas que apresenta um anel tiofeno. Comercializada na América do Norte em uma concentração a 4% com epinefrina 1:100.000 ou 1:200.000, a articaína tornou-se um agente popular para uso rotineiro na Odontologia. A rápida hidrólise da cadeia éster contribui para reduzir a toxicidade associada à lenta absorção do sítio de injeção; por outro lado, a alta concentração do agente pode acentuar o perigo de injeção intravascular e o risco de lesões aos nervos na imediata vizinhança da injeção, afetando especialmente os nervos lingual e alveolar inferior após o bloqueio do nervo alveolar inferior.

Cloridrato de bupivacaína

A bupivacaína é um homólogo da mepivacaína altamente lipossolúvel em função da substituição do grupamento N-metil por uma cadeia butil. A bupivacaína é aproximadamente quatro vezes mais potente e mais tóxica do que a mepivacaína; ela também apresenta um pK_a ligeiramente maior e início de ação mais lento. Para a Odontologia, o cloridrato de bupivacaína a 0,5% está disponível com epinefrina 1:200.000. A bupivacaína com epinefrina administrada em procedimentos de bloqueio nervoso resulta em anestesia muito mais prolongada do que a de outros fármacos. Além disso, a formulação fornece analgesia pós-operatória em média por oito horas na mandíbula e cinco horas na maxila. Contudo, a bupivacaína é menos eficaz e tem ação mais curta do que a lidocaína (ambas com epinefrina) para anestesia pulpar após injeção supraperióstica na maxila. A bupivacaína é tão lipossolúvel que o agente é amplamente absorvido pelos tecidos mucosos, deixando pouco fármaco livre para se difundir para o osso.

Cloridrato de ropivacaína

Em contraste com os agentes anteriores, a ropivacaína não está atualmente disponível na forma de tubetes odontológicos. A ropivacaína é um derivado da mepivacaína, no qual a porção N-metil está substituída por uma cadeia propil. A fórmula é incomum por apresentar somente o enantiômero S (a mepivacaína é uma mistura racêmica), o que presumidamente reduz a toxicidade cardíaca. Em Odontologia, demonstrou-se que a ropivacaína a 0,75% produz anestesia local prolongada após bloqueio do nervo alveolar inferior.[8,33] A ropivacaína pode ser útil quando os vasoconstritores são contraindicados e se deseja uma duração de ação mais longa do que a produzida pela mepivacaína a 3%.

Agentes Limitados à Aplicação Tópica

Os anestésicos tópicos são usados na cavidade oral com vários objetivos. As formulações comercializadas como *sprays* pressurizados produzem anestesia tópica em ampla área, apropriada para moldagens ou radiografias intraorais. No entanto, tais preparações são potencialmente perigosas; devem usar-se somente produtos com válvula medidora para evitar uma superdosagem inadvertida. Os líquidos tópicos, que evitam a possibilidade de inspiração do aerossol, também podem ser usados para cobertura anestésica superficial de áreas amplas. As preparações tópicas não aquosas são adequadas à maioria dos outros procedimentos. Os veículos dos anestésicos locais comuns incluem lanolina, vaselina, carboximetilcelulose sódica e polietilenoglicol.

Benzocaína
A benzocaína é um derivado da procaína no qual a terminação amina está ausente. Pouco solúvel em meio aquoso, a benzocaína tende a permanecer no sítio de aplicação e não é prontamente absorvida na circulação sistêmica. Devido ao seu baixo potencial tóxico, a benzocaína é especialmente útil para anestesia de grandes áreas superficiais na cavidade oral. Entretanto, a benzocaína não é totalmente inócua; foram relatados casos de metemoglobinemia após a administração de doses muito grandes, especialmente na forma de *sprays* sem medidor. A benzocaína está disponível em uma variedade de preparações; para uso intraoral o mais comumente indicado é uma concentração a 20% na forma de *spray* aerossol, gel, pomada, pasta e solução. Um adesivo em gel para mucosa (contendo 36 mg por 2 cm de comprimento × 1 cm de) também está disponível.

Cloridrato de tetracaína
A tetracaína é um derivado éster do ácido *p*-aminobenzóico no qual uma cadeia butil substitui um dos hidrogênios do grupamento *p*-amino. O fármaco tem aproximadamente 10 vezes a toxicidade e a potência da procaína. Não está mais disponível para injeção em Odontologia; para aplicação tópica é mais comumente comercializado na forma de sal cloridrato a 2% em combinação com benzocaína a 14% e butambeno a 2% em *spray* aerossol, solução, gel e pomada sob o nome comercial Cetacaína[iv]. A tetracaína é um dos anestésicos tópicos mais eficazes, mas seu potencial tóxico após aplicação superficial deve determinar cautela em seu uso.

Cloridrato de diclonina
A diclonina é incomum porque apresenta uma ligação cetona entre a parte aromática e o restante da molécula do anestésico. Disponível na forma de pastilhas para uso tópico, o cloridrato de diclonina não é administrado por injeção devido à sua propensão à produção de irritação tecidual. A diclonina pode ser usada em pacientes alérgicos aos derivados do ácido *p*-aminobenzóico.

Clorobutanol
O clorobutanol é um anestésico local pouco potente, geralmente formulado com outros agentes. O fármaco é utilizado principalmente em curativos obtundentes para aliviar pulpite aguda e dor alveolar pós-extração.

Cloridrato de cocaína
A cocaína, primeiro anestésico usado em Odontologia e medicina, é um éster do ácido benzoico de ocorrência natural. As características farmacológicas da cocaína são exclusivas entre os anestésicos locais porque o fármaco inibe a captura de catecolaminas pelas terminações nervosas adrenérgicas. A cocaína potencializa a ação das aminas simpatomiméticas liberadas endogenamente e a das administradas por via exógena. Como resultado, a cocaína pode causar midríase, constrição vascular e outras manifestações da atividade do sistema nervoso simpático. A cocaína também é um potente estimulante do SNC e uma popular droga de abuso (Cap. 51). Restrita às aplicações terapêuticas nas quais sua propriedade vasoconstritora apresenta benefício especial (como em cirurgia intranasal), a cocaína não tem lugar na prática da odontologia de rotina.

Lidocaína/prilocaína
Comercializada sob o acrônimo EMLA, uma mistura eutética de lidocaína a 2,5% e prilocaína a 2,5%, está disponível na forma de um creme para anestesia tópica da pele. Quando colocado sob um curativo oclusivo por uma hora, o EMLA diminui a dor da punção venosa e é útil em crianças pequenas e outros pacientes intolerantes à inserção da agulha. Embora essa formulação não tenha a intenção de promover anestesia tópica na cavidade oral (ela tem gosto ruim e características físicas desfavoráveis para uso intraoral), diversas pesquisas demonstraram sua superioridade em relação a outros anestésicos tópicos no alívio da dor associada à manipulação dos tecidos orais. O EMLA alivia significativamente o desconforto das injeções palatinas após uma aplicação por 5 minutos[83] e permite sondagem mais profunda do sulco gengival sem desconforto do que a lidocaína tópica a 5%.[31]

Uma preparação intraoral com os mesmos ingredientes ativos do EMLA já foi comercializada com o nome comercial Oraqix®. Apresentando-se na forma de um fluido de baixa viscosidade à temperatura ambiente, a mistura anestésica torna-se um gel elástico após ser aplicada no sulco gengival para fornecer anestesia local para raspagem e alisamento radiculares.[36] A apresentação do Oraqix® tem a intenção de evitar a possibilidade de administração do fármaco por injeção parenteral. O efeito geral é uma redução de 50% na dor do tratamento.[53]

Anestésicos tópicos compostos
Recentemente, várias farmácias nos Estados Unidos, frequentemente pela Internet, têm preparado e comercializado formulações de anestésicos tópicos.[51] Um exemplo típico é o TAC 20 percent Alternate®, que contém lidocaína a 20%, tetracaína a 4% e fenilefrina a 2%. Embora tais produtos ofereçam a possibilidade de melhor eficácia em relação às formulações existentes (devido à força concentrada dos múltiplos agentes), eles não foram aprovados pelo FDA – o que os torna ilegais – e não foram rigorosamente testados em relação à segurança, eficácia ou estabilidade. Algumas mortes ocorreram com algumas formulações, e parece uma conduta prudente evitá-las de modo geral até que seja obtida aprovação regulamentar.

ANESTÉSICOS LOCAIS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Agentes para administração parenteral	
Articaína	Articaíne®, Septanest®, Scandicaíne®
Bupivacaína	Cirucaína®
Cloroprocaína[i]	
Etidocaína[i]	
Levobupivacaína	Chirocaine®
Lidocaína	Lidostesim®, Alphacaine®, Biocaína®, Xylestesin®
Mepivacaína	Mepi-Levo®, Mepiadre®, Mepinor®, Mepisv®, Mepivalem®
Prilocaína	Citanest®, Prilonest®, Citocaína®, Biopressin®, Prilostesina®
Procaína[i]	
Ropivacaína	Naropin®
Tetracaína	Pontocaine
Agentes limitados à aplicação tópica	
Benzocaína	Benzotop®, Dorfree®
Butambeno	Unguento Picrato de Butesin® (associação)
Cocaína	—
Dibucaína[ii]	Nupercainal®
Diclonina[i]	
Lidocaína/prilocaína	EMLA Creme®
Pramoxina[i]	
Proparacaína[§]	Anestalcon®
Tetracaína	Em associações: Anestésico®, Hexomedine®, Oto-Betnovate®

[i]Não disponível atualmente no Brasil.
[ii]Conhecida no Brasil como cinchocaína.
[§]Denominada no Brasil proximetacaína.

[iv]Nota da Revisão Científica: No Brasil, as formulações contendo tetracaína são: Anestésico®, gotas oftálmicas (com fenilefrina); Hexomedine®, nebulizador como anestésico e antisséptico (com hexamidina); e Oto-Betnovate®, gotas otológicas (com betametasona e clorfenesina).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adriani J, Naraghi M: The pharmacologic principles of regional pain relief. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 17:223-242, 1977.
2. Åkerman B: Effects of felypressin (Octopressin) on the acute toxicity of local anesthetics. *Acta Pharmacol Toxicol* 27:318-330, 1969.
3. Aldrete JA, Narang R, Sada T, et al: Reverse carotid blood flow—a possible explanation for some reactions to local anesthetics. *J Am Dent Assoc* 94:1142-1145, 1977.
4. Altura BM, Altura BT: Effects of local anesthetics, antihistamines, and glucocorticoids on peripheral blood flow and vascular smooth muscle. *Anesthesiology* 41:197-214, 1974.
5. Armstrong CM: Na channel inactivation from open and closed states. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103:17991-17996, 2006.
6. Armstrong PJ, Morrison LM, Noble D, et al: Effects of I.V. lignocaine on psychological performance and subjective state in healthy volunteers. *Br J Anaesth* 67:532-538, 1992.
7. Arora S, Aldrete JA: Investigation of possible allergy to local anesthetic drugs: correlation of intradermal with intramuscular injections. *Anesthesiol Rev* 3:13-16, 1976.
8. Axelsson S, Isacsson G: The efficacy of ropivacaine as a dental local anaesthetic. *Swed Dent J* 28:85-91, 2004.
9. Bax NDS, Tucker GT, Lennard MS, et al: The impairment of lignocaine clearance by propranolol—major contribution from enzyme inhibition. *Br J Clin Pharmacol* 19:597-603, 1985.
10. Bernards CM, Artu AA: Hexamethonium and midazolam terminate dysrhythmias and hypertension caused by intracerebroventricular bupivacaine in rabbits. *Anesthesiology* 74:89-96, 1991.
11. Berquist HC: The danger of mepivacaine 3% toxicity in children. *J Calif Dent Assoc* 3:13, 1975.
12. Blair MR: Cardiovascular pharmacology of local anesthetics. *Br J Anaesth* 47:247-252, 1975.
13. Boakes AJ, Laurence DR, Teoh PC, et al: Interactions between sympathomimetic amines and antidepressant agents in man. *BMJ* 1:311-315, 1973.
14. Bokesch PM, Post C, Strichartz G: Structure-activity relationship of lidocaine homologs producing tonic and frequency-dependent impulse blockade in nerve. *J Pharmacol Exp Ther* 237:773-781, 1986.
15. Bokesch PM, Raymond SA, Strichartz G: Dependence of lidocaine potency on pH and PCO2. *Anesth Analg* 66:9-17, 1987.
16. Borg T, Modig J: Potential anti-thrombotic effects of local anaesthetics due to their inhibition of platelet aggregation. *Acta Anaesthesiol Scand* 29:739-742, 1985.
17. Brown G, Ward NL: Prilocaine and lignocaine plus adrenaline. *Br Dent J* 126:557-562, 1969.
18. Butterworth JF IV, Strichartz GR: Molecular mechanisms of local anesthesia: a review. *Anesthesiology* 72:711-734, 1990.
19. Catchlove RFH: Potentiation of two different local anaesthetics by carbon dioxide. *Br J Anaesth* 45:471-474, 1973.
20. Catterall WA: From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron* 26:13-25, 2000.
21. Catterall WA: Structure and function of voltage-sensitive ion channels. *Science* 242:50-61, 1988.
22. Chaney MA, Kerby R, Reader A, et al: An evaluation of lidocaine hydrocarbonate compared with lidocaine hydrochloride for inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog* 38:212-216, 1991.
23. Chin KL, Yagiela JA, Quinn CL, et al: Serum mepivacaine concentrations after intraoral injection in young children. *J Calif Dent Assoc* 31:757-764, 2003.
24. Clarkson CW, Hondeghem LM: Mechanism for bupivacaine depression of cardiac conduction: fast block of sodium channels during the action potential with slow recovery from block during diastole. *Anesthesiology* 62:396-405, 1985.
25. Cotton BR, Henderson HP, Achola KJ, et al: Changes in plasma catecholamine concentrations following infiltration with large volumes of local anaesthetic solution containing adrenaline. *Br J Anaesth* 58:593-597, 1986.
26. Covino BG: Local anesthesia. *N Engl J Med* 286:975-983, 1972.
27. Covino BG, Vassallo HG: Local anesthetics—mechanisms of action and clinical use, New York, 1976, Grune & Stratton.
28. Cryer PE: Physiology and pathophysiology of the human sympathoadrenal neuroendocrine system. *N Engl J Med* 303:436-444, 1980.
29. de Jong RH, Heavner JE: Local anesthetic seizure prevention: diazepam versus pentobarbital. *Anesthesiology* 36:449-457, 1972.
30. deShazo RD, Nelson HS: An approach to the patient with a history of local anesthetic hypersensitivity: experience with 90 patients. *J Allergy Clin Immunol* 63:387-394, 1979.
31. Donaldson D, Meechan JG: A comparison of the effects of EMLA cream and topical 5% lidocaine on discomfort during gingival probing. *Anesth Prog* 42:7-10, 1995.
32. Eldridge DJ, Rood JP: A double-blind trial of 5 per cent lignocaine. *Br Dent J* 142:129-130, 1977.
33. El-Sharrawy E, Yagiela JA: Anesthetic efficacy of different ropivacaine concentrations for inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog* 53:3-7, 2006.
34. Fink BR: Mechanisms of differential axial blockade in epidural and subarachnoid anesthesia. *Anesthesiology* 70:851-858, 1989.
35. Franz DN, Perry RS: Mechanisms for differential block among single myelinated and nonmyelinated axons by procaine. *J Physiol (London)* 236:193-210, 1974.
36. Friskopp J, Nilsson M, Isacsson G: The anesthetic onset and duration of a new lidocaine/prilocaine gel intra-pocket anesthetic (Oraqix) for periodontal scaling/root planing. *J Clin Periodontol* 28:453-458, 2001.
37. Garfield JM, Gugino L: Central effects of local anesthetic agents. In Strichartz GR, editor: *Local anesthetics. Handbook of experimental pharmacology*, vol 81, Berlin, 1987, Springer-Verlag.
38. Goodson JM, Moore PA: Life-threatening reactions after pedodontic sedation: an assessment of narcotic, local anesthetic, and antiemetic drug interaction. *J Am Dent Assoc* 107:239-245, 1983.
39. Haas DA, Harper DG, Saso MA, et al: Lack of differential effect by Ultracaine (articaine) and Citanest (prilocaine) in infiltration anesthesia. *J Can Dent Assoc* 57:217-223, 1991.
40. Haas DA, Lennon D: A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc* 61:319-320, 323-326, 329-330, 1995.
41. Haase A, Reader A, Nusstein J, et al: Comparing anesthetic efficacy of articaine versus lidocaine as a supplemental buccal infiltration of the mandibular first molar after an inferior alveolar nerve block. *J Am Dent Assoc* 139:1228-1235, 2008.
42. Häfner HM, Röcken M, Breuninger H: Epinephrine-supplemented local anesthetics for ear and nose surgery: clinical use without complications in more than 10,000 surgical procedures. *J Dtsch Dermatol Ges* 3:195-199, 2005.
43. Hersh EV, Helpin ML, Evans OB: Local anesthetic mortality: report of case. *ASDC J Dent Child* 58:489-491, 1991.
44. Hille B: Local anesthetics: hydrophilic and hydrophobic pathways for the drug-receptor reaction. *J Gen Physiol* 69:497-515, 1977.
45. Jackson JE, Bentley JB, Glass SJ, et al: Effects of histamine-2 receptor blockade on lidocaine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 37:544-548, 1985.
46. Johnson ME, Saenz JA, DaSilva AD, et al: Effect of local anesthetic on neuronal cytoplasmic calcium and plasma membrane lysis (necrosis) in a cell culture model. *Anesthesiology* 97:1466-1477, 2002.
47. Jorfeldt L, Lewis DH, Löfström JB, et al: Lung uptake of lidocaine in healthy volunteers. *Acta Anaesthesiol Scand* 23:567-574, 1979.
48. Jorfeldt L, Löfström B, Pernow B, et al: The effect of local anaesthetics on the central circulation and respiration in man and dog. *Acta Anaesthesiol Scand* 12:153-169, 1986.
49. Kindler CH, Paul M, Zou H, et al: Amide local anesthetics potently inhibit the human tandem pore domain background K+ channel TASK-2 (KCNK5). *J Pharmacol Exp Ther* 306:84-92, 2003.
50. Kozody R, Ready LB, Barsa JE, et al: Dose requirement of local anaesthetic to produce grand mal seizure during stellate ganglion block. *Can Anaesth Soc J* 29:489-491, 1982.
51. Kravitz ND: The use of compound topical anesthetics: a review. *J Am Dent Assoc* 138:1333-1339, 2007.
52. Lee Y, Lee C-H, Oh U: Painful channels in sensory neurons. *Mol Cells* 20:315-324, 2005.
53. Magnusson I, Jeffcoat MK, Donaldson D, et al: Quantification and analysis of pain in nonsurgical scaling and/or root planing. *J Am Dent Assoc* 135:1747-1754, 2004.
54. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D: Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc* 131:635-642, 2000.
55. Martin R, Lamarche Y, Tétreault L: Effects of carbon dioxide and epinephrine on serum levels of lidocaine after epidural anaesthesia. *Can Anaesth Soc J* 28:224-227, 1981.
56. McEwen DP, Meadows LS, Chen C, et al: Sodium channel β_1 subunit-mediated modulation of Nav1.2 currents and cell surface density is dependent on interactions with contactin and ankyrin. *J Biol Chem* 279:16044-16049, 2004.
57. McNulty MM, Edgerton GB, Shah RD, et al: Charge at the lidocaine binding site residue Phe-1759 affects permeation in human cardiac voltage-gated sodium channels. *J Physiol* 581(Pt 2):741-755, 2007.
58. Michalowicz BS, DiAngelis AJ, Novak MJ, et al: Examining the safety of dental treatment in pregnant women. *J Am Dent Assoc* 139:685-695, 2008.
59. Mio Y, Fukuda N, Kusakari Y, et al: Bupivacaine attenuates contractility by decreasing sensitivity of myofilaments to Ca^{2+} in rat ventricular muscle. *Anesthesiology* 97:1168-1177, 2002.
60. Mohan PP, Cherian PT: Epinephrine in digital nerve block. *Emerg Med J* 24:789-790, 2007.

61. Munson ES, Wagman IH: Diazepam treatment of local anesthetic-induced seizures. *Anesthesiology* 37:523-528, 1972.
62. Muroi Y, Chanda B: Local anesthetics disrupt energetic coupling between the voltage-sensing segments of a sodium channel. *Anesth Analg* 105:1657-1664, 2008.
63. Neumcke B, Schwarz W, St. Adampfli R: Block of Na channels in the membrane of myelinated nerve by benzocaine. *Pflügers Arch* 390:230-236, 1981.
64. Orlando R, Piccoli P, De Martin S, et al: Effect of the CYP3A4 inhibitor erythromycin on the pharmacokinetics of lignocaine and its pharmacologically active metabolites in subjects with normal and impaired liver function. *Br J Clin Pharmacol* 55:86-93, 2003.
65. Persson G: General side effects of local dental anaesthesia. *Acta Odontol Scand Suppl* 53:1-140, 1969.
66. Prenner BM, Stevens JJ: Anaphylaxis after ingestion of sodium bisulfite. *Ann Allergy* 37:180-182, 1976.
67. Punnia-Moorthy A: Buffering capacity of normal and inflamed tissues following the injection of local anaesthetic solutions. *Br J Anaesth* 61:154-159, 1988.
68. Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, et al: Molecular determinants of state-dependent block of Na+ channels by local anesthetics. *Science* 265:1724-1728, 1994.
69. Raymond SA, Steffensen SC, Gugino LD, et al: The role of length of nerve exposed to local anesthetics in impulse blocking action. *Anesth Analg* 68:563-570, 1989.
70. Roberts RK, Heath CA, Johnson RF, et al: Effect of H2-receptor antagonists on steady-state extraction of indocyanine green and lidocaine by the perfused rat liver. *J Lab Clin Med* 107:112-117, 1986.
71. Robertson D, Nusstein J, Reader A, et al: The anesthetic efficacy of articaine in buccal infiltration of mandibular posterior teeth. *J Am Dent Assoc* 138:104-1112, 2007.
72. Schwartz HJ, Sher TH: Bisulfite sensitivity manifesting as allergy to local dental anesthesia. *J Allergy Clin Immunol* 75:525-527, 1985.
73. Scurlock JE, Meymaris E, Gregus J: The clinical character of local anesthetics: a function of frequency-dependent conduction block. *Acta Anaesthesiol Scand* 22:601-608, 1978.
74. Seldin HM: Survey of anesthetic fatalities in oral surgery and a review of the etiological factors in anesthetic deaths. *J Am Dent Soc Anesthesiol* 5:5-12, 1958.
75. Seldin HM, Recant BS: The safety of anesthesia in the dental office. *J Oral Surg* 13:199-208, 1955.
76. Seo N, Oshima E, Stevens J, et al: The tetraphasic action of lidocaine on CNS electrical activity and behavior in cats. *Anesthesiology* 57:451-457, 1982.
77. Sheets MF, Hanck DA: Outward stabilization of the S4 segments in domains III and IV enhances lidocaine block of sodium channels. *J Physiol* 582(Pt 2):317-334, 2007.
78. Simon MA, Vree TB, Gielen MJ, et al: Similar motor block effects with different disposition kinetics between lidocaine and (+ or –) articaine in patients undergoing axillary brachial plexus block during day case surgery. *Int J Clin Pharmacol Ther* 37:598-607, 1999.
79. Sinclair CJ, Scott DB: Comparison of bupivacaine and etidocaine in extradural blockade. *Br J Anaesth* 56:147-153, 1984.
80. Smith RF, Wharton GG, Kurtz SL, et al: Behavioral effects of mid-pregnancy administration of lidocaine and mepivacaine in the rat. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8:61-68, 1986.
81. Special Committee of the New York Heart Association, Inc: Use of epinephrine in connection with procaine in dental procedures. *J Am Dent Assoc* 50:108, 1955.
82. Strong JM, Parker M, Atkinson AJ: Identification of glycinexylidide in patients treated with intravenous lidocaine. *Clin Pharmacol Ther* 14:67-72, 1973.
83. Svensson P, Petersen JK: Anesthetic effect of EMLA occluded with orahesive oral bandages on oral mucosa: a placebo-controlled study. *Anesth Prog* 39:79-82, 1992.
84. Taheri S, Cogswell LP III, Gent A, et al: Hydrophobic and ionic factors in the binding of local anesthetics to the major variant of human α_1-acid glycoprotein. *J Pharmacol Exp Ther* 304:71-80, 2003.
85. Troullos ES, Goldstein DS, Hargreaves KM, et al: Plasma epinephrine levels and cardiovascular response to high administered doses of epinephrine contained in local anesthesia. *Anesth Prog* 34:10-13, 1987.
86. Trudell JR: A unitary theory of anesthesia based on lateral phase separations in nerve membranes. *Anesthesiology* 46:5-10, 1977.
87. Volpi M, Sha'afi RI, Epstein PM, et al: Local anesthetics, mepacrine, and propranolol are antagonists of calmodulin. *Proc Natl Acad Sci U S A* 78:795-799, 1981.
88. Wang GK: Binding affinity and stereoselectivity of local anesthetics in single batrachotoxin-activated Na^+ channels. *J Gen Physiol* 96:1105-1127, 1990.
89. Wang JS, Backman JT, Taavitsainen P, et al: Involvement of CYP1A2 and CYP3A4 in lidocaine N-deethylation and 3-hydroxylation in humans. *Drug Metab Dispos* 28:959-965, 2000.
90. Wingard DW, Bobko S: Failure of lidocaine to trigger porcine malignant hyperthermia. *Anesth Analg* 58:99-103, 1979.
91. Yagiela JA: Intravascular lidocaine toxicity: influence of epinephrine and route of administration. *Anesth Prog* 32:57-61, 1985.
92. Yagiela JA: Vasoconstrictors: their role in local anesthetic toxicity. *J Jpn Dent Soc Anesthesiol* 21:261-278, 1993.
93. Yagiela JA, Benoit PW, Buoncristiani RD, et al: Comparison of myotoxic effects of lidocaine with epinephrine in rats and humans. *Anesth Analg* 60:471-480, 1981.
94. Yarov-Yarovoy V, McPhee JC, Idsvoog D, et al: Roles of amino acid residues in transmembrane segments IS6 and IIS6 of the Na^+ channel a subunit in voltage-dependent gating and drug block. *J Biol Chem* 277:35393-35401, 2002.

BIBLIOGRAFIA

Berde CB, Strichartz GR: Local anesthetics. In Miller RD, editor: *Miller's anesthesia*, ed 6, Philadelphia, 2005, Churchill Livingstone.

Cousins MJ, Bridenbaugh PO, Carr DB, et al, editors: *Cousins and Bridenbaugh's neural blockade in clinical anesthesia and pain medicine*, ed 4, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins.

Covino BG, Vassallo HG: *Local anesthetics—mechanisms of action and clinical use*, New York, 1976, Grune & Stratton.

Liu SS, Joseph RS Jr: Local anesthetics. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors: *Clinical anesthesia*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.

Strichartz GR, editor: Local anesthetics. *Handbook of experimental pharmacology*, vol 81, Berlin, 1987, Springer-Verlag.

CAPÍTULO 17

Princípios de Anestesia Geral

JOHN A. YAGIELA E DANIEL A. HAAS

HISTÓRICO

O uso pioneiro de anestésicos é creditado a dois dentistas: Horace Wells e seu parceiro e pupilo, William T.G. Morton, que exerceram a odontologia na Nova Inglaterra no início dos anos 1800. Suas realizações foram precedidas por contribuições de muitos outros e surgiram num momento em que outros ainda realizavam experiências que os levariam a competir pelo reconhecimento como descobridores da anestesia.

A história da anestesia é sem dúvida tão antiga como a própria humanidade, pois certamente desde o início dos tempos as pessoas procuravam meios de aliviar a dor. Os registros que atravessaram milhares de anos tornaram claro que os pacientes prestes a se submeter a procedimentos dolorosos procuravam recurso em preces; magia; intervenção de feiticeiros e curandeiros; técnicas tais como compressão de nervos e vasos sanguíneos e vários outros produtos vegetais, tais como ópio, mandrágora e coca. A anestesiologia moderna tem seu início no século XVIII e começo do século XIX. O desenvolvimento da física e química levou à descoberta de elementos e moléculas simples, incluindo numerosos gases. Credita-se a Joseph Priestley, um cientista inglês, a descoberta do dióxido de carbono, do oxigênio e, em 1772, do óxido nitroso. Embora Priestley na época acreditasse que o oxigênio pudesse ter algum uso médico, não tinha consciência das propriedades anestésicas do óxido nitroso. Em 1795, Humphry Davy, um cirurgião assistente de 17 anos de idade na Inglaterra, que depois se tornou um renomado cientista, iniciou as experiências com o óxido nitroso. Ele inalou o gás e o utilizou certa ocasião para aliviar a dor do seu terceiro molar em erupção (embora nesse tempo o óxido nitroso fosse ainda considerado extremamente venenoso). Ele registrou em seus estudos publicados sobre o óxido nitroso que a inalação do gás produziu tontura, sensações prazerosas, relaxamento dos músculos e diminuição da dor. Em 1799, Davy construiu a primeira máquina para armazenamento e inalação de óxido nitroso.

O desenvolvimento da anestesia foi continuado por Michael Faraday, aluno de Davy, que em 1818 registrou as propriedades anestésicas do éter dietílico (conhecido posteriormente como "vitríolo doce"),[i] e por Henry Hills Hickman, um cirurgião inglês que realizou cirurgias sem dor em animais de laboratório com gás dióxido de carbono como anestésico. Em 1824, Hickman publicou um panfleto, *"A Letter on Suspended Animation"*, no qual sugeria ser possível fazer com que os pacientes ficassem inconscientes antes de uma cirurgia.

Nos Estados Unidos, no início dos anos 1800, havia interesse científico e popular no éter e óxido nitroso. Animadores itinerantes, que se autointitulavam professores, viajavam ministrando palestras sobre essas substâncias e demonstrando seus efeitos. Uma das primeiras dessas demonstrações foi conduzida em 1824 por Joseph Dorfeuille, um diretor de museu de Cincinnati que administrou óxido nitroso em uma dúzia de espectadores. Festas com o "gás hilariante" e "folias do éter" se tornaram comuns entre os estudantes de medicina; devido a suas experiências em uma das festas do éter, William E. Clarke, um desses estudantes de medicina, administrou éter em uma toalha em uma mulher jovem submetida a extração dentária em Rochester, Nova Iorque. Esse uso do éter em 1842 é o primeiro registrado.

Crawford W. Long, um médico da Geórgia formado na University of Pennsylvania Medical School, frequentava essas folias do éter quando estudante e, posteriormente em 1842, utilizou o éter na remoção de dois pequenos tumores do pescoço de James Venable, um amigo que havia experimentado anteriormente os efeitos da inalação do éter. O crédito pelo primeiro uso do éter em um procedimento não odontológico pertence ao Dr. Long. Seus honorários pela anestesia, também a primeira registrada, foram U$ 2,00. Como Long queria incluir observações sobre os efeitos do éter em procedimentos cirúrgicos maiores, ele não publicou relatos desse uso pioneiro do éter até 1849, três anos depois de aparecerem os relatos do uso do éter por Morton. Uma carta escrita por Long em 1844 sugere que ele recebeu a visita de um dentista e um médico de Boston, que o dentista era Morton ou Wells, e que eles teriam aprendido com Long a técnica de administração de éter durante intervenções cirúrgicas.

Em 10 de dezembro de 1844, Horace Wells compareceu a uma demonstração, apresentada por Gardner Quincy Colton em Hatford, Connecticut, sobre os efeitos do "gás hilariante". Um voluntário para inalação do gás feriu-se na perna. Wells observou que ele não estava consciente da lesão e aparentemente não sentiu dor até que os efeitos do gás terminassem. No dia seguinte, Wells convenceu John Riggs, um importante dentista de Hartford, a remover um de seus próprios dentes sob anestesia de óxido nitroso administrada pelo "Professor" Colton. Wells alegou que ele não sentiria mais do que uma picada de agulha. Wells então obteve permissão para demonstrar sua técnica antes de uma aula na Harvard Medical School, e administrou óxido nitroso em um estudante, que durante a extração do dente gritou muito alto. O rapaz depois disse que não tinha sentido dor. Desencorajado pelo aparente fracasso em sua demonstração e pela recepção hostil que se seguiu, Wells adoeceu e ficou incapaz de praticar a odontologia regularmente. Entretanto, ele continuou a administrar óxido nitroso, com sucesso variável, em intervenções dentárias e médicas. Wells também realizou experiências com éter em 1845 e com clorofórmio quando seu efeito anestésico se tornou conhecido (em novembro de 1847). Com problemas mentais pela superexposição ao clorofórmio, Wells suicidou-se na prisão em janeiro de 1848 após ter sido preso por ter abordado uma prostituta. O óxido nitroso foi abandonado após sua morte até 1863, quando Colton reintroduziu seu uso em extrações dentárias.

[i]Nota da Revisão Científica: *Vitríolo* é o nome comum a vários sulfatos (p. ex., o ácido sulfúrico foi originalmente denominado "óleo de vitríolo"; o sulfato ferroso foi conhecido como vitríolo verde, e o de cobre II, vitríolo azul). O éter etílico (também denominado éter sulfúrico) tem o antigo nome de vitríolo doce (nome dado por Raymundus Lullius em 1275) presumivelmente porque em sua síntese é usado ácido sulfúrico.

William T.G. Morton, de Boston, um antigo estudante e parceiro de Wells, havia começado a usar éter topicamente por seu efeito de dormência local em seus pacientes odontológicos. Com o auxílio do seu professor de química em Harvard, Charles T. Jackson, Morton refinou sua técnica e administrou anestesia com sucesso em um paciente para a extração de um molar. Convencido da importância de sua descoberta, ele foi convidado a demonstrar sua técnica a John C. Warren, um cirurgião do Massachusetts General Hospital. Em 16 de outubro de 1846, Morton preparou um paciente jovem para a remoção cirúrgica de um grande tumor mandibular. Credita-se a Morton a descoberta da anestesia e o hábito de dizer: "Doutor, seu paciente está pronto."

Morton estava ansioso para patentear a substância que ele denominou "Letheon", mas vários médicos do Massachusetts General Hospital acharam inadequado patentear uma descoberta médica e resolveram que eles não deveriam continuar a usá-la se sua natureza química permanecesse um segredo. Morton, então, se ofereceu para revelar a natureza da substância e atuar como anestesista em vários hospitais. Ele abandonou seus estudos médicos e sua prática odontológica e se tornou o primeiro anestesista profissional. Em 1846, Holmes endereçou uma carta a Morton sugerindo que fosse dado o termo *anestesia* ao estado produzido pelo éter e que o agente fosse denominado *anestésico*.

Após a demonstração de Morton em Boston, o uso da anestesia rapidamente se espalhou a despeito da oposição de diversos grupos, muitos dos quais ainda acreditavam que a dor fosse algo espiritualmente enobrecedor, particularmente a dor do parto. Em 1847, James Young Simpson usou pela primeira vez o éter em sua prática obstétrica e no mesmo ano realizou com sucesso um parto utilizando clorofórmio.[ii] Mais tarde, quando a Rainha Victoria deu à luz seu sétimo filho sob anestesia com clorofórmio, a maioria da oposição eclesiástica se calou.

Nenhum agente anestésico novo apareceu até os anos 1920 e 1930, quando foram introduzidos o etileno, o ciclopropano e o éter divinílico. Desde o início dos anos 1950, uma série de agentes halogenados contendo flúor foi introduzida clinicamente e essencialmente substituíram os outros agentes inalatórios, com exceção do óxido nitroso.

Os agentes intravenosos, principalmente os tiobarbitúricos (p. ex., tiopental), tornaram-se populares no final dos anos 1930. Outros barbitúricos de ação ultracurta foram adicionados à lista e foram suplementados no final dos anos 1960 pela cetamina e a combinação neuroleptoanalgésica de fentanil e droperidol. Anestésicos intravenosos adicionais mais recentes incluem etomidato, midazolam e propofol.

Os fármacos bloqueadores neuromusculares foram adicionados à prática da anestesia em 1942, com a introdução do curare para facilitar a intubação endotraqueal e o relaxamento dos músculos para cirurgia abdominal. A anestesia opioide, na qual a morfina e subsequentemente o fentanil e seus congêneres foram os principais agentes usados para diminuir as respostas autonômicas ao estímulo cirúrgico, surgiu com a cirurgia cardíaca no final dos anos 1950. A dexmedetomidina, um receptor agonista α_2-adrenérgico de ação central relacionado farmacologicamente à clonidina, representa ainda outra abordagem para fornecer sedação e analgesia durante procedimentos cirúrgicos.

Finalmente, o emprego do óxido nitroso por dentistas tem demonstrado um padrão cíclico de popularidade a cada 25 a 30 anos desde que Wells o usou pela primeira vez. O óxido nitroso encontra-se atualmente em um quinto ciclo estendido como agente sedativo. Contudo, como agente para anestesia geral, o óxido nitroso está lentamente perdendo popularidade, pelas razões descritas subsequentemente e no Capítulo 18.

TERMOS COMUNS

Consciência é o estado mental no qual o indivíduo é capaz de uma resposta racional a comandos e apresenta todos os reflexos intatos, incluindo a capacidade de manter a via aérea permeável.

Sedação descreve o estado de consciência parcial ou completa do espaço, mas com uma redução significativa da ansiedade e da inquietude. Como descrito no Capítulo 48, foram definidos três níveis de sedação: sedação mínima, na qual o paciente responde normalmente a comandos verbais; sedação moderada, na qual o paciente responde resolutamente a comandos verbais isolados ou acompanhados de leve estímulo tátil; e sedação profunda, na qual o paciente não consegue ser facilmente acordado, mas responde a estímulos repetidos ou dolorosos.

Analgesia refere-se à percepção e reatividade reduzidas a estímulos nociceptivos (ou seja, estímulos que são descritos como dolorosos), mas sem amnésia ou perda de consciência. Outros modos de percepção sensitiva permanecem intactos (p. ex., visão e audição).

Anamnésia refere-se à perda de memória da experiência cirúrgica; embora o paciente possa estar consciente do ambiente durante a cirurgia.

Ansiólise indica uma redução ou eliminação seletiva do medo e apreensão produzida sem amnésia ou perda de consciência.

Indução é a fase da anestesia que começa com a administração do anestésico e continua até que se atinja o nível desejado de não responsividade do paciente.

Inconsciência é o estado no qual o paciente não tem mais consciência do ambiente e não responde a estímulos familiares ou não nociceptivos, por exemplo como o chamado do seu nome.

Não responsividade refere-se à perda de reação a estímulos sensitivos nociceptivos e não nociceptivos.

Relaxamento muscular é a redução ou perda da regulação do tônus e reflexos da musculatura esquelética pelo sistema nervoso central (SNC), que produz um estado de paralisia flácida e ausência de reação muscular à incisão e afastamento cirúrgico.

Anestesia cirúrgica é o estado de inconsciência, ausência de reação, ansiólise, amnésia, analgesia e relaxamento muscular que permite a obtenção dos objetivos da cirurgia.

Manutenção é o processo de manter um paciente em anestesia cirúrgica.

Recuperação é a fase da anestesia que se inicia quando a cirurgia está completa e a administração do anestésico é finalizada, e termina quando o anestésico foi eliminado do organismo.

Emergência refere-se ao estágio de recuperação durante o qual o paciente retoma sua consciência.

Concentração alveolar mínima (CAM) é a concentração alveolar de anestésico com a qual 50% dos pacientes não respondem a um estímulo cirúrgico padrão. A CAM é usada para quantificar as potências relativas dos anestésicos inalatórios.

OBJETIVOS DA ANESTESIA

A anestesia geral pode ser definida como "uma depressão reversível do SNC induzida por fármacos que resulta na perda da resposta e percepção de todos os estímulos externos."[4] Na prática, essa definição simples é inadequada porque negligencia as contribuições que a inconsciência, amnésia, imobilidade e estabilidade autonômica trazem ao estado anestésico e o fato de que os anestésicos gerais diferem significativamente quanto aos efeitos que produzem.

Um anestésico completo é aquele que produz inconsciência, amnésia, analgesia e relaxamento muscular por si mesmo, sem produzir distúrbios homeostáticos no paciente. Um exemplo desse anestésico completo é o éter dietílico (conhecido simplesmente como éter). Embora existam outros anestésicos completos, a tendência na anestesiologia moderna é a utilização de uma combinação de fármacos para se obter vantagem das melhores propriedades de cada um e minimizar os efeitos colaterais indesejáveis. A combinação de anestésicos de diferentes classes permite uma redução na dose de cada agente, já que a maioria das interações tem natureza supra-aditiva.

Dentre os agentes que podem ser usados no pré-operatório estão fármacos antimuscarínicos para minimizar a salivação, laringospasmo e bradicardia reflexa e vários analgésicos e depressores

[ii]Nota da Revisão Científica: Também em 1847 foi realizada no Rio de Janeiro por Roberto Haddock Lobo a primeira anestesia com uso de éter.

do SNC para fornecer alívio pré-operatório da dor, sedação e amnésia. Os fármacos utilizados durante a administração da anestesia geral além do anestésico primário podem incluir óxido nitroso, opioides intravenosos (que diminuem a dose total necessária do anestésico e aumentam a analgesia); midazolam ou outro fármaco que cause amnésia para evitar a lembrança; fármacos para paralisar a musculatura esquelética; antieméticos tais como ondansetrona para limitar náuseas e vômitos pós-operatórios; e, se necessário, fármacos que auxiliem na manutenção da estabilidade cardiovascular e da função renal.

Os objetivos primários da anestesia geral são preservar a vida do paciente, fornecer ao cirurgião um campo operatório adequado e impedir a sensação de dor. Um anestésico geral idealmente deveria (1) fornecer uma indução suave e rápida; (2) produzir um estado de inconsciência e não reatividade; (3) produzir um estado de amnésia; (4) manter as funções fisiológicas essenciais, bloqueando ao mesmo tempo os reflexos que poderiam levar a broncospasmo, salivação e arritmias; (5) produzir relaxamento muscular esquelético, mas preferencialmente não dos músculos respiratórios, através do bloqueio de vários impulsos eferentes; (6) bloquear a percepção consciente de estímulos sensitivos de modo que haja analgesia adequada para a realização do procedimento; e (7) permitir uma recuperação suave, rápida e sem intercorrências, nem efeitos adversos de longa duração.

Os objetivos da anestesia para cirurgia geral também se aplicam à cirurgia odontológica, mas há algumas diferenças importantes. Os pacientes odontológicos são geralmente pacientes externos; na maioria dos casos, particularmente nas situações que não envolvem cirurgia oral extensa, os procedimentos não são tão traumáticos quanto os procedimentos da cirurgia geral, e não é necessário nem desejável deixar o paciente inconsciente. Embora a anestesia geral seja às vezes necessária, técnicas específicas foram desenvolvidas para produzir sedação em pacientes odontológicos (Cap. 48).

MECANISMOS DA ANESTESIA

Desde a introdução dos anestésicos gerais, esforços consideráveis têm sido direcionados para a elucidação do mecanismo de ação desses agentes. Nosso conhecimento incompleto da estrutura e comportamento dos constituintes da membrana e organelas subcelulares, neurotransmissores e circuitos neurológicos, associado a uma compreensão imperfeita dos estados comportamentais relevantes à anestesia clínica, tais como consciência, sono, dor e ansiedade, torna o esclarecimento do que causa anestesia extremamente difícil. No entanto, já foram coletadas informações sobre cada uma das funções mencionadas anteriormente, que estão resumidas nas seções seguintes.

Mecanismos Moleculares de Ação

Muitos pesquisadores procuraram descrever a ação de agentes químicos extremamente diversos conhecidos como anestésicos gerais por sua capacidade de perturbar a estrutura molecular e a função de neurônios. Os agentes anestésicos mais antigos pareciam afetar indiscriminadamente as propriedades biofísicas das membranas celulares e subcelulares, e durante muitos anos foi geralmente aceito que não existiam receptores específicos para os anestésicos gerais (e, portanto, nenhum antagonista direto) como há para os neurotransmissores. Nesse setor, foi postulado um mecanismo universal de ação da anestesia geral baseado nas propriedades fisioquímicas dos agentes anestésicos. Mais recentemente, muitas ações dos anestésicos gerais foram bem documentadas e atualmente acredita-se que distintos distúrbios moleculares podem resultar em inconsciência e falta de resposta a estímulos externos.

Correlatos da potência anestésica

Várias teorias mecanísticas sobre a anestesia geral começaram a aparecer logo após a histórica demonstração da insensibilidade induzida pelo éter realizada por Morton, mas a primeira observação importante foi feita independentemente por Meyer em 1899 e Overton em 1901, que enfatizaram a correspondência entre a lipossolubilidade do agente e sua potência anestésica (Fig. 17-1). A correlação de Meyer-Overton sugeria que a anestesia começa quando qualquer substância química atinge certa concentração molar na fase hidrofóbica da membrana celular. Quando se utiliza óleo de oliva para representar um meio hidrofóbico, essa concentração é de aproximadamente 50 mmol/L. Experimentos com diferentes meios lipídicos indicam que a melhor relação entre solubilidade e potência anestésica é obtida com lipídeos que são anfifílicos (ou seja, apresentam atributos polares e apolares) e podem funcionar como aceptores de pontes de hidrogênio. Essas características são descritivas dos fosfolipídeos e colesterol de membrana.

Em 1954, Mullins, em sua hipótese do volume crítico, modificou a correlação original para incluir considerações sobre o volume da região hidrofóbica ocupada pelo agente anestésico. Ele considerou que as moléculas grandes de anestésicos poderiam ter efeitos mais intensos sobre a membrana do que as moléculas menores.

Teorias dos lipídeos de membrana

A partir de Mullins, inúmeros pesquisadores buscaram ligar a noção de um número ou volume crítico de moléculas anestésicas aos distúrbios da membrana plasmática que resultariam em anestesia geral. Até o início dos anos 1980, grande atenção foi direcionada à bicamada lipídica da membrana plasmática, especificamente a capacidade dos anestésicos de causar expansão da membrana, fluidificação lipídica ou separação da fase lateral. Para cada um desses efeitos postulou-se que, em consequência da alteração da bicamada lipídica, a membrana neuronal torna-se incapaz de facilitar as alterações de configuração proteica necessárias a passos essenciais na transmissão de impulsos nervosos tais como a operação das comportas iônicas (*ionic gating*) (Cap. 16), liberação do transmissor sináptico e ligação do transmissor ao receptor.[31]

A teoria de expansão da membrana foi resultado natural da hipótese do volume crítico. Ela afirma que a absorção das moléculas de anestésico pela fase lipídica causa expansão da membrana, impedindo que seus componentes intrínsecos importantes funcionem adequadamente. As medidas indicam que a expansão associada à anestesia geral é de aproximadamente 0,4%. A fluidificação, ou desordenamento dos lipídeos pelos agentes anestésicos, foi observada em estudos com bicamadas lipídicas preparadas com fosfolipídeos e colesterol de modo a mimetizar as membranas celulares. Deslocamentos paralelos nas medidas de fluidificação dos lipídeos e na atividade de enzimas ligadas à membrana sugeriram que esse distúrbio da estrutura lipídica normal pode resultar

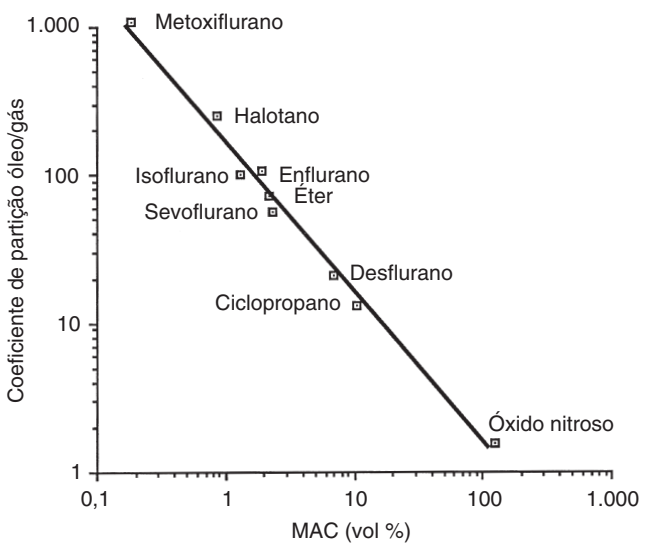


FIGURA **17-1** Correlação linear entre a potência anestésica e a solubilidade lipídica. A potência é indicada pela concentração alveolar mínima (MAC) e a solubilidade lipídica pelo coeficiente de partição óleo/gás.

em alterações funcionais suficientes para interromper a transmissão nervosa. A teoria da separação da fase lateral baseou-se na ideia de que as membranas lipídicas existem em dois estados: um estado sol desordenado de grande volume, e um estado gel compacto e organizado.[31] Acreditou-se que a capacidade dos lipídeos de passarem da configuração sol para gel, ou de serem comprimidos lateralmente dentro da membrana poderia acomodar as alterações conformacionais que precisam ocorrer para a abertura dos canais iônicos.

Essas teorias de perturbação lipídica foram sustentadas pelos achados de que pressões hiperbáricas e certos fármacos convulsivantes antagonizam a anestesia, supostamente por reverter a expansão da membrana ou restabelecer a ordem. Agora se compreende, contudo, que a reversão da anestesia por pressão ou fármacos acontece por um antagonismo fisiológico da ação anestésica causado por estimulação neurológica independente. Diferentes anestésicos são afetados de maneira diferente pela mesma pressão, incluindo o hidrato de cloral, cujo efeito anestésico é imune à reversão por pressão. Acumularam-se também evidências criando dúvida em relação à expansão da membrana ou perturbação lipídica por si só como causa de anestesia. Medidas diretas da expansão das bicamadas lipídicas e das membranas de hemácias em resposta a concentrações anestésicas de etanol e halotano forneceram valores que são efetivamente insignificantes, e outras medidas demonstraram que álcoois não anestésicos de cadeia longa causam expansão de membrana similar à provocada por anestésicos inalatórios. A respeito da fluidificação ou transformações sol-gel, alterações equivalentes àquelas associadas à anestesia podem ser obtidas por elevações de temperatura inferiores a 1°C.[32]

Cálculos baseados na relação de Meyer-Overton em geral falam contra um efeito significativo dos fármacos anestésicos sobre os lipídeos de membrana. Em concentrações suficientes para produzir anestesia cirúrgica, existe somente uma molécula de fármaco na membrana para cada 60 a 80 moléculas de componentes lipídicos muito maiores. A menos que as moléculas anestésicas sejam distribuídas desigualmente na membrana (p. ex., concentradas em lipídeos adjacentes aos canais iônicos) ou que a fase lipídica sirva como uma barreira à difusão dos agentes anestésicos (ou seja, limitando o acesso dos anestésicos ao seu sítio efetor) ou como reservatório para eles (ou seja, retendo moléculas anestésicas onde estas têm acesso direto aos seus sítios efetores), é improvável que os lipídeos da membrana desempenhem uma função importante no mecanismo de anestesia.

Mecanismos envolvendo as proteínas da membrana

As proteínas de membrana constituem um segundo ambiente hidrofóbico com o qual as moléculas dos anestésicos podem interagir.[9] A ideia de que as proteínas da membrana sejam os alvos da ação anestésica é atraente por várias razões. Primeiro, é consistente com o modo de ação da maioria dos fármacos que interferem no SNC. Segundo, a seleção alostérica (descrita no Cap. 1) de uma conformação proteica pela ligação com uma só molécula, mesmo pequena, pode ter efeitos consideráveis na função da proteína. Terceiro, ela pode explicar melhor as diferenças de ação entre os vários anestésicos, pressupondo-se que esses agentes exercem diferentes efeitos sobre as mesmas proteínas ou influenciam diferentes proteínas em conjunto.

Embora dificuldades técnicas tenham durante muito tempo inibido o exame direto das interações dos fármacos anestésicos com as proteínas da membrana, a enzima luciferase do vaga-lume forneceu um bom modelo inicial de estudo.[7] A luciferase é uma proteína hidrossolúvel que produz luz quando cliva seu substrato, a luciferina. Para uma ampla variedade de agentes, a potência anestésica se correlaciona diretamente com a capacidade de inibir a ligação da luciferina e impedir a emissão de luz. O sítio de ligação na enzima é de natureza anfifílica e capaz de aceitar uma ponte de hidrogênio. De maneira similar, existem numerosos sítios potenciais para interações diretas de anestésicos com proteínas: regiões hidrofóbicas dentro de polipeptídeos globulares ou dobrados, entre polipeptídeos unidos em uma estrutura oligomérica, e na interface proteína-lipídeo ou proteína-água.

A síntese de um feixe proteico α-helicoidal hidrossolúvel de quatro fitas similar em estrutura a polipeptídeos que formam canais iônicos controlados por ligantes permitiu a caracterização de interações anestésicos-proteínas diretas.[14] Uma cavidade hidrofóbica dentro do feixe liga-se melhor ao halotano quando a cavidade está revestida com metionina e resíduos aromáticos ácidos. A ligação com o halotano estabiliza a proteína em uma conformação que presumidamente promove anestesia.

Uma forte correspondência entre as potências anestésicas de estereoisômeros do halotano e do isoflurano e sua capacidade de perturbar a função de canais iônicos fornece forte evidência de que essas proteínas de membrana são alvos imediatos para a ação anestésica geral. Atualmente está firmemente estabelecido que certas classes de anestésicos gerais inibem ou ativam certos canais iônicos ativados por ligantes em concentrações clinicamente relevantes. Estudos de ligação (*binding*) indicam um sítio ativo específico para anestésicos voláteis nos receptores nicotínicos neuronais.[2,19] Mutações específicas nos domínios M_2 do receptor nicotínico, que correspondem aos segmentos α-helicoidais que formam o poro aquoso do canal iônico do receptor, aumentam a ação bloqueadora de anestésicos como isoflurano e álcoois como o octanol.[5] Foi postulado que os agentes anestésicos gerais hidrofóbicos ligam-se a um sítio discreto circunjacente aos *loci* de mutação. Os álcoois mais polares ganham acesso ao mesmo sítio preferencialmente após a abertura do canal, sugerindo que o sítio de ligação está dentro do próprio canal. A inibição dos receptores nicotínicos na musculatura esquelética contribui para a capacidade de os anestésicos voláteis aumentarem o relaxamento muscular. Ações nos receptores nicotínicos neuronais promovem efeitos como amnésia, hiperalgesia e excitação, observados em concentrações subanestésicas de anestésicos voláteis e barbitúricos.

O receptor ácido γ-aminobutírico$_A$ ($GABA_A$) tem sido envolvido no efeito depressor do SNC da maioria dos fármacos anestésicos.[4,30] Descreveram-se sítios de ligação específicos para benzodiazepínicos, barbitúricos, outros anestésicos intravenosos e anestésicos voláteis.[4] A estimulação desses sítios receptores aumenta a atividade do GABA em seu próprio sítio separado; muitos agentes além dos benzodiazepínicos também podem abrir o canal $GABA_A$ de Cl^- na ausência de GABA. A hiperpolarização dos neurônios afetados inibe a atividade neuronal. Os receptores de glicina constituem outro grupo de receptores inibitórios que são ativados por pelo menos alguns anestésicos gerais (anestésicos inalatórios, álcoois, tiopental e propofol) em concentrações clínicas relevantes.

Os receptores excitatórios bloqueados por agentes anestésicos específicos incluem os receptores N-metil-D-aspartato (NMDA), cainato e α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA). A cetamina e o óxido nitroso[13] inibem seletivamente os receptores NMDA, enquanto os barbitúricos e certos anestésicos inalatórios bloqueiam os receptores AMPA e cainato.[4]

Além dos canais iônicos ativados por ligantes clássicos descritos anteriormente, outros canais iônicos podem estar envolvidos nas ações de anestésicos gerais específicos. Alguns tipos de canais de K^+ com domínio de duplo poro (identificados pelos acrônimos TREK1, TREK2, TASK1, TASK3 e TRESK) são ativados de modo variável por anestésicos inalatórios.[4,6] Esses canais respondem a segundos mensageiros intracelulares e acredita-se que regulem a excitabilidade neuronal basal e a liberação de neurotransmissores. Certos tipos de canais de Ca^{2+} e Na^+ são inibidos por concentrações clínicas de fármacos e podem contribuir como influência inibitória sobre a liberação de neurotransmissores.

Vários receptores ligados à proteína G (*G protein–coupled receptors*, GPCRs) são influenciados por concentrações clínicas de anestésicos gerais. Um exemplo importante é o sistema efetor do receptor α-adrenérgico. A estimulação desse sistema pelo agonista α_2 seletivo dexmedetomidina incrementa significativamente a potência anestésica de anestésicos voláteis. Potencialização semelhante pode ser obtida por fármacos que estimulam receptores opioides ou bloqueiam a óxido nítrico sintase.[15] A demonstração de uma ação de bloqueio do halotano sobre a rodopsina (um receptor GPCR) ressalta a possibilidade de que interações similares com outras GPCRs possam explicar os efeitos dos anestésicos inalatórios sobre a consciência, nocicepção e os vários efeitos autonômicos observados durante a anestesia geral.

A Tabela 17-1 classifica os anestésicos em três grupos com base em suas capacidades relativas de provocar hipnose e amnésia, produzir analgesia e causar imobilidade (não responsividade). Os fármacos do grupo 1, incluindo a maioria dos agentes de indução intravenosos, são conhecidos por sua capacidade de estimular a transmissão do GABA. Os agentes do grupo 2 são caracterizados por sua inibição seletiva da transmissão mediada pelo receptor NMDA. Os anestésicos do grupo 3, representando os anestésicos voláteis, conhecidos por sua capacidade de produzir imobilidade, combinam os atributos clínicos e os alvos moleculares dos grupos anteriores.

Outros sítios

Diversos pesquisadores aventaram a possibilidade de que outras proteínas, diferentes de receptores de membrana ou canais iônicos, pudessem estar envolvidas no mecanismo da anestesia. Foi demonstrado que certos anestésicos interferem na capacidade dos sinaptossomos (terminações nervosas isoladas) de sequestrar e reter catecolaminas neurotransmissoras e com a capacidade das mitocôndrias de produzir adenosina trifosfato (ATP) e captar Ca^{2+}. Embora este último efeito tenha sido usado para explicar o achado de que os anestésicos hiperpolarizam as células em relação direta com sua potência anestésica,[23] os argumentos contra o papel primário desses outros sítios na produção de anestesia são a falta de correlação entre as influências sobre catecolaminas e a anestesia geral e a não diminuição das concentrações de ATP no cérebro durante a anestesia. Não obstante, a demonstração de respostas alteradas a anestésicos voláteis em nematódeos[iii] (*Caenorhabditis elegans*) que expressam proteínas mutadas responsáveis pela exocitose sináptica (*i.e.*, proteínas do complexo SNARE) ou intimamente associadas a vários canais de membrana (*i.e.*, estomatina) fala a favor de um provável sítio de ação envolvido com a liberação de neurotransmissores.[21,25]

Crianças portadoras das mesmas mutações mitocondriais específicas encontradas em nematódeos criados para serem altamente sensíveis a anestésicos inalatórios apresentam, de modo semelhante, uma sensibilidade incomum à anestesia com sevoflurano.[20] Esse achado sugere que não pode ser ignorado um efeito anestésico específico sobre a função mitocôndrica como possível mecanismo de ação.

[iii]Nota da Revisão Científica: Optamos neste texto pela forma "nematódeo", embora a grafia "nematoide" seja também comum. Uma explicação completa pode ser vista em http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/Nematodeo.htm.

Mecanismos Neurofisiológicos da Anestesia

As influências moleculares dos anestésicos locais podem fornecer uma explicação fundamental para as suas propriedades farmacodinâmicas, mas não são úteis para descrever as alterações seletivas quanto a consciência, percepção de dor e relaxamento muscular observados clinicamente. Muitas pesquisas têm sido direcionadas à determinação dos sítios e vias neurológicos afetados pelos vários anestésicos. Um primeiro passo para solucionar essas questões mais complexas é identificar o componente do circuito neuronal mais afetado pela ação anestésica. Estudos sobre o sistema nervoso simpático mostraram de maneira conclusiva que a transmissão sináptica é muito mais suscetível ao bloqueio anestésico do que a condução axônica.[17] No entanto, esse dado não elimina a contribuição axônica para a anestesia geral. Agentes anestésicos em concentrações clínicas podem diminuir a amplitude do potencial de ação, o que pode prejudicar pré-juncionalmente a transmissão sináptica pela redução da liberação evocada do neurotransmissor. O bloqueio da condução é mais intenso nos pontos de ramificação dos axônios de pequeno diâmetro e se torna ainda mais proeminente à medida que a frequência da transmissão nervosa aumenta.

As evidências em favor de um sítio de ação pré-sináptica direta incluem algumas observações de que os anestésicos deprimem as respostas neuroefetoras excitatórias à estimulação nervosa pré-juncional, mas não à aplicação iontoforética do neurotransmissor adequado. Relatou-se também que vários anestésicos reduzem a liberação de epinefrina e norepinefrina das células cromafins estimulada por K^+ ou acetilcolina.[26] O mecanismo de ação mais provável para esse efeito é uma depressão do influxo de Ca^{2+} através de canais de Ca^{2+} controlados por voltagem pré-sinápticos ou interferência nas proteínas envolvidas com o ancoramento de vesículas e a liberação de neurotransmissores.

A diminuição de respostas a neurotransmissores estimulatórios tais como acetilcolina, aspartato e glutamato aplicados diretamente fundamenta a proposição da existência de uma ação pós-sináptica em sítios específicos no SNC. Na junção neuromuscular, os anestésicos gerais parecem reduzir a sensibilidade da placa motora terminal à acetilcolina por aumento da velocidade de fechamento dos canais iônicos abertos pela ativação do receptor nicotínico e por aumento da dessensibilização do receptor. Por outro lado, numerosos anestésicos aumentam a transmissão em sinapses inibitórias por aumento da ativação dos receptores $GABA_A$ e da condutância ao Cl^-. Além disso, os anestésicos inalatórios e alguns agentes intravenosos podem afetar os receptores $GABA_B$ e ativar uma corrente inibitória de K^+.

TABELA 17-1

Propriedades Anestésicas e Receptores Alvo de Anestésico

ANESTÉSICO	HIPNOSE	AMNÉSIA	ANALGESIA	IMOBILIDADE	GABA	GLICINA	NMDA	AMPA	2-P K^{+*}	5-HT	M	N_N
Grupo 1												
Etomidato	++	++	0	+	++	+	0	0	++	0	–	–
Propofol	++	++	0	+	++	++	+/–	–	0	0	–	–
Tiopental	++	++	0	+	++	+	0	- -	0	–	- -	–
Grupo 2												
Cetamina	+	+	++	+	+	0	- -	0		+	- -	–
Óxido nitroso	+	+	++	+	+	+	- -	–	++	- -	–	- -
Grupo 3												
Desflurano	++	++	+	++	++		- -	0	+		+/–	
Isoflurano	++	++	+	++	++	++	–	- -	++	++	–	–
Sevoflurano	++	++	+	++	++	++	- -	- -	+	- -	–	–

* Cada subtipo de canal de K^+ de dois poros (2-PK^+) é afetado diferentemente por anestésicos individuais.

++, Potencialização forte ou efeito positivo; +, potencialização fraca ou efeito positivo; +/—, potencialização fraca ou inibição; *0*, sem efeito; —, inibição fraca; - -, inibição forte; *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *AMPA*, α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxasol propionato; *GABA*, ácido γ-aminobutírico; *M*, muscarínico; *NMDA*, N-metil-D-aspartato; N_N, nicotínico (neuronal).

Uma incógnita crucial no estudo da anestesia geral é o sítio no qual se produz inconsciência. Áreas no SNC que têm sido implicadas nessa ação anestésica primária incluem a lâmina dorsal da medula espinal (substância gelatinosa), o sistema reticular (incluindo a formação reticular do mesencéfalo), núcleos sensoriais de conexão do tálamo e áreas corticais.

Muita atenção tem sido direcionada ao papel da ativação da formação reticular ativadora mesencefálica. Esse sistema, que recebe várias aferências (*inputs*) sensoriais inespecíficas, é um grande centro que sustenta a consciência e o estado de alerta dos centros cerebrais mais altos. Com a depressão da atividade do sistema, as influências ascendentes sobre o sistema límbico e estruturas corticais são reduzidas, ocorrendo então a inconsciência. Lesões grosseiras que eliminam o efeito despertante da formação reticular como registrado no eletroencefalograma (EEG) podem deixar o animal comportamentalmente desperto. Esse complexo de neurônios também pode responder de maneira bastante diferente a vários anestésicos. Os barbitúricos e a maioria dos anestésicos voláteis causam depressão da atividade elétrica espontânea, enquanto a cetamina altera o padrão de disparo. Todos os agentes parecem bloquear as respostas neuronais na formação reticular aos estímulos sensitivos.

Os anestésicos gerais em concentrações clínicas relevantes também podem exercer efeitos diretos sobre vários núcleos do tálamo, do hipocampo, do córtex olfatório e vários circuitos no córtex cerebral. Em sua maioria, as reações são consistentes com inibição de vias neuronais excitatórias ou facilitação de influências inibitórias, ou ambas. Assim como ocorre com a formação reticular, contudo, dependendo do anestésico administrado e da região estudada, ocorrem também reações excitatórias como resultado final.

Muitos pesquisadores já argumentaram a favor de um papel central dos circuitos talamocorticais-corticotalâmicos na manutenção da consciência.[6,12] Conforme ilustração da Figura 17-2, esses circuitos estão altamente ativos no estado consciente e são associados a ondas cerebrais de alta frequência e baixa amplitude no EEG. Os estímulos sensitivos diretos e estímulos excitatórios ascendentes provindos do sistema reticular ativador ajudam a manter essa atividade. A perda do tônus excitatório e a liberação de estímulos inibitórios em resposta à administração de anestésicos gerais revelam despolarizações rítmicas dos neurônios talamocorticais que recrutam numerosos neurônios para disparar sincronamente. As ondas δ resultantes no EEG são reflexo de sono profundo e ocorrem em harmonia com a perda de consciência.

A amnésia, que pode estar presente em um paciente consciente ou ausente em um paciente aparentemente inconsciente, está mais intimamente ligada à supressão das estruturas do sistema límbico (p. ex., amígdala, hipocampo) induzida por anestésicos. Fármacos que potencializam as ações do GABA são propensos a ter propriedades amnésicas específicas.

Devido ao seu papel na modulação da dor, a medula espinal tem sido estudada como possível sítio da ação anestésica. Pesquisadores demonstraram que a ação analgésica do óxido nitroso envolve as estruturas laminares (substância gelatinosa) do corno dorsal da medula, frequentemente referidas como a porta de entrada de impulsos nociceptivos para o SNC. A similaridade da analgesia produzida por opioides, óxido nitroso e cetamina sugere um modo de ação comum. A tolerância cruzada aos efeitos analgésicos da morfina e óxido nitroso e a capacidade do antagonista opioide naloxona de bloquear a analgesia do óxido nitroso indicam que o óxido nitroso pode liberar substâncias opioides endógenas.[35]

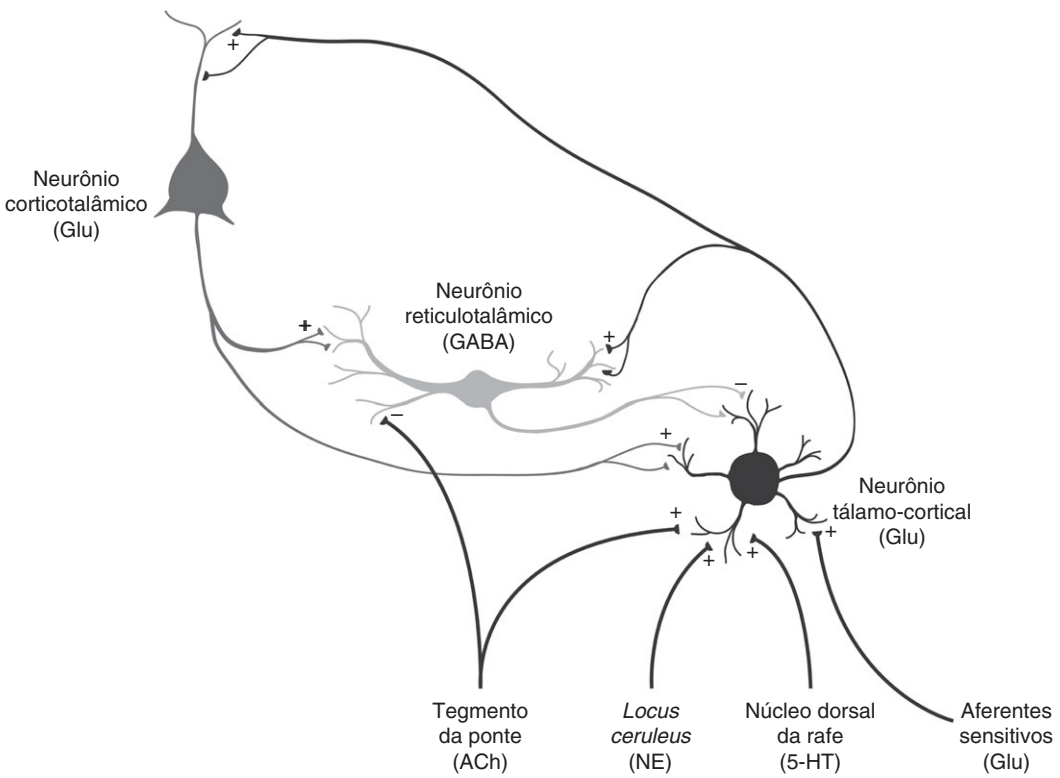


FIGURA **17-2** Vias talamocorticais na consciência e anestesia geral. Neste esquema simplificado, os estímulos sensitivos e excitatórios ascendentes originados na formação reticular (incluindo o núcleo dorsal da rafe, o *locus ceruleus* e o tegmento da ponte) ativam (+) neurônios talamocorticais e promovem a transferência integrada de informações para o córtex cerebral. Essa transferência é auxiliada por inibição (–) exercida pela ponte sobre neurônios reticulotalâmicos, o que alivia sua supressão tônica dos neurônios talamocorticais. Os anestésicos gerais, entre outras ações, bloqueiam as vias excitatórias ascendentes, facilitam a inibição reticulotalâmica dos neurônios talamocorticais e desorganizam o processamento normal de informações sensoriais. Destituídos de ativação externa, os neurônios talamocorticais descarregam espontaneamente em surtos oscilatórios denominados *fusos de sono*. O recrutamento síncrono de neurônios corticais produz ondas δ lentas no eletroencefalograma, semelhantes às vistas no sono profundo. Os principais neurotransmissores liberados por cada sistema neural aparecem entre parênteses. *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *ACh*, acetilcolina; *Glu*, glutamato; *NE*, norepinefrina.

A incapacidade da naloxona em bloquear a ação analgésica de vários anestésicos e a ação anestésica do óxido nitroso (e de outros fármacos) mostra que o sistema opioide endógeno não pode ser apontado como um mecanismo de anestesia.[18,29]

A ação analgésica do óxido nitroso envolve a ativação de receptores α_1- e α_2-adrenérgicos. O bloqueio tanto de receptores α_1 pela prazosina como de receptores α_2 pela ioimbina neutraliza o efeito analgésico do óxido nitroso em animais.[24] Uma possível sequência de eventos que fundamentam a analgesia pelo óxido nitroso (e cetamina) seria a seguinte: (1) inibição de receptores NMDA pelo óxido nitroso,[13] (2) liberação de neurotransmissores opioides endógenos,[35] (3) ativação de vias noradrenérgicas descendentes,[36] (4) ativação de receptores α-adrenérgicos na medula espinal,[24] e (5) inibição das vias nociceptivas clássicas. A ação analgésica do isoflurano e da dexmedetomidina também pode ser explicada por sua capacidade de estimular receptores α_2.[16]

A imobilidade é um componente central da anestesia. Além da capacidade dos anestésicos gerais de produzir analgesia por influência sobre o processamento sensitivo no corno posterior da medula, a inibição específica de neurônios motores espinais também contribui para a falta de resposta visível a estímulos nociceptivos e não nociceptivos.

Manifestações Comportamentais da Anestesia

Depressão progressiva

Em 1920, Guedel[8] dividiu o curso da anestesia pelo éter em uma sequência de quatro estágios e subdividiu o terceiro estágio, ou cirúrgico, em quatro planos (Fig. 17-3). Cada um desses estágios e planos representava uma depressão progressiva e aprofundada do SNC. Na anestesiologia moderna, essas observações não são mais usadas em sua totalidade porque os sinais anestésicos são obscurecidos pela presença de outros fármacos utilizados antes e durante o período anestésico, e porque diferentes anestésicos criam padrões distintos de respostas. Não obstante, o esquema de Guedel é útil ao descrever alguns dos efeitos causados pelos diversos fármacos anestésicos. Os estágios clássicos da anestesia, como descritos por Guedel, são estágio I, analgesia; estágio II, delírio; estágio III, anestesia cirúrgica (planos 1, 2, 3 e 4); e estágio IV, paralisia bulbar.

O *estágio I* inicia com a administração do anestésico e termina com a perda de consciência. O paciente não reage a estímulos dolorosos leves provocados e é capaz de responder a comandos verbais. Esse estágio é seguido por delírio no *estágio II*, durante o qual podem ocorrer movimentos descontrolados, ânsia de vômito e laringospasmo. É desejável atravessar esse estágio rapidamente; o propofol ou outro anestésico intravenoso é frequentemente administrado para contornar esse estágio e induzir a anestesia imediatamente. O *estágio III* foi subdividido, como indicado anteriormente, em quatro planos em ordem crescente de profundidade de anestesia pela utilização de vários índices, incluindo o diâmetro da pupila; perda dos reflexos oculares, orofaríngeos e outros; relaxamento muscular; profundidade e regularidade da respiração; e separação das fases torácica e abdominal (diafragmática) da respiração. O *estágio IV* começa com o desaparecimento da respiração puramente diafragmática do plano 4 do estágio III e termina com o completo colapso respiratório e circulatório, culminando em morte se o anestésico não for interrompido e não for oferecido suporte cardiopulmonar ao paciente.

A recuperação da anestesia geral é o inverso do processo de indução. O paciente progressivamente readquire os reflexos, e pode ocorrer um breve período de excitação similar àquele previamente observado durante o estágio II, seguido pela retomada da consciência com analgesia residual.

Embora os estágios da anestesia possam ser úteis no sentido descritivo, a subdivisão do estágio cirúrgico em planos não tem mais utilidade. Os agentes anestésicos atualmente usados não produzem o mesmo padrão de alterações concentração-dependentes nas atividades reflexa, motora e autônoma observadas com o éter, e muitos fármacos coadjuvantes usados durante a anestesia tendem a encobrir esses sinais. O relaxamento muscular dificilmente pode

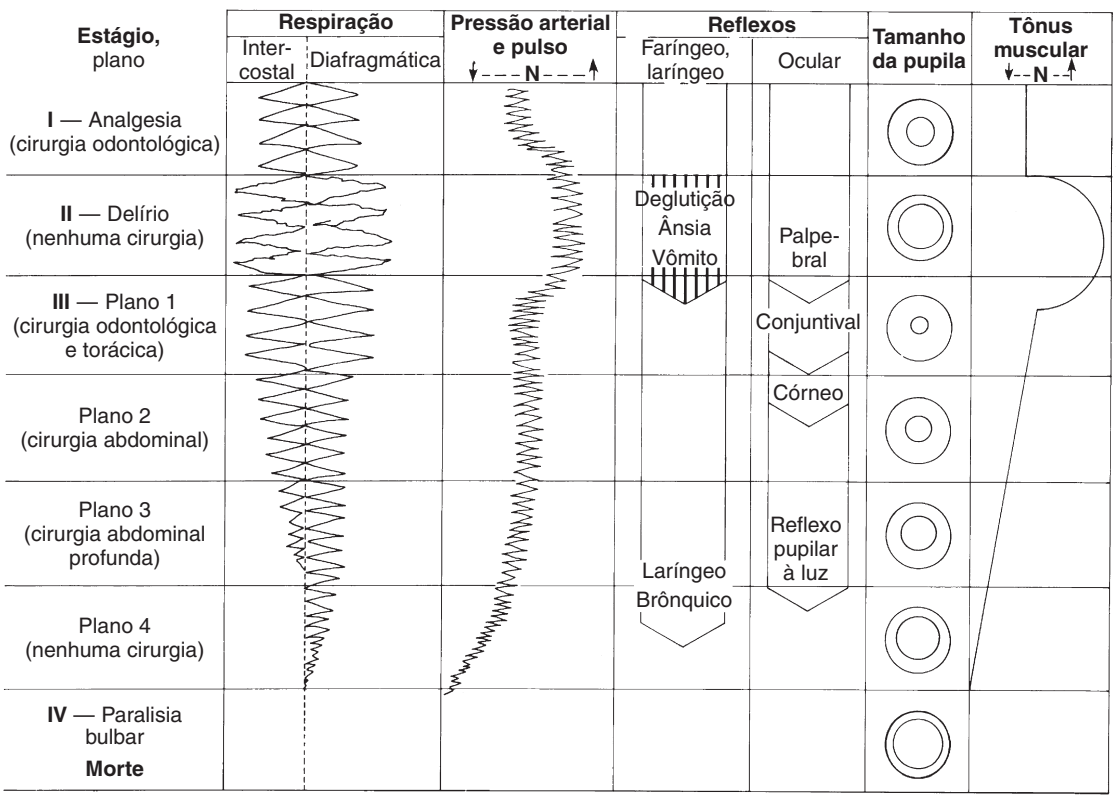


FIGURA **17-3** Esquema de Guedel da depressão progressiva do sistema nervoso central produzida pelo éter anestésico. Estão representadas as alterações nas funções fisiológicas nos diferentes estágios e planos da classificação de Guedel. Entre parênteses estão exemplos das cirurgias que podem ser realizadas nesses níveis anestésicos.

ser usado para medir a profundidade da anestesia se tiver sido administrado um bloqueador neuromuscular, e a pressão arterial pode não ser útil se tiver sido dada uma amina adrenérgica para prevenir hipotensão. Entretanto, as medidas da função autônoma, tais como redução progressiva da pressão arterial e alterações na frequência cardíaca, podem ser guias valiosos para avaliação do estado do paciente durante a anestesia na ausência de medicações que possam encobrir especificamente essas funções.

Na anestesiologia moderna, a profundidade da anestesia é determinada até certo grau pelas necessidades da cirurgia. Como há uma diversidade de objetivos em cirurgia, juntamente com vários tipos de agentes anestésicos, para cada tipo de procedimento é feita uma avaliação da profundidade desejável da anestesia. Se o procedimento necessitar de um campo sem sangue, como na cirurgia plástica, podem ser escolhidos agentes anestésicos por suas propriedades hipotensoras. O objetivo final da anestesia torna-se a produção de hipotensão, e os outros índices de profundidade, tais como os movimentos respiratórios, têm pouca ligação direta sobre a escolha da profundidade de anestesia para o procedimento cirúrgico.

Os efeitos dos agentes anestésicos dependem do grau de estímulos sensitivos e da dose do anestésico usada. Com a estimulação cirúrgica, os sistemas respiratório e cardiovascular tendem a ser menos deprimidos, e o paciente pode parecer estar em um plano de anestesia mais superficial do que a dose injetada ou a concentração inalada indicariam.

Depressão seletiva

Geralmente, os agentes anestésicos voláteis seguem o esquema de Guedel de anestesia progressiva. Certas discrepâncias observadas com esses agentes e a experiência com fármacos injetáveis (p. ex., cetamina), contudo, tornam claro o fato de que a anestesia cirúrgica não é sinônimo de depressão generalizada do SNC.[34] Uma análise autorradiográfica quantitativa do metabolismo cerebral de glicose demonstra graficamente esse ponto.[11] Embora o tiopental reduza a atividade metabólica em cérebros de ratos *in vivo*, o etomidato deprime seletivamente o telencéfalo, e a cetamina apresenta um efeito misto, inibindo algumas áreas mas estimulando mais intensamente outras, tais como o hipocampo. Esse trabalho e pesquisas neurofisiológicas complementares indicam que a amnésia e a perda de reatividade a estímulos dolorosos podem ocorrer com ou sem depressão abrangente do SNC. No último caso, a não reatividade psicomotora da anestesia cirúrgica aparentemente resulta de uma desorganização funcional das interações mútuas entre os neurônios ativados. Embora a emergência (*output*) motora possa estar aumentada, como demonstrado pela rigidez muscular, não existe atividade motora coordenada, resultando em um paciente cirúrgico não reativo.

CAPTAÇÃO E DISTRIBUIÇÃO DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

A profundidade da anestesia produzida por anestésicos inalatórios depende da concentração do agente anestésico no cérebro. A velocidade de indução e a velocidade de recuperação seguem a velocidade em que a concentração do agente muda no cérebro. Durante a indução, o gás deve transferir-se do aparelho de anestesia para os alvéolos pulmonares, dos alvéolos para o sangue, e do sangue para o cérebro. Ao final da anestesia, os gases inalados movem-se na direção oposta atravessando as mesmas interfaces. A principal força que governa esse movimento do gás anestésico é o gradiente de concentração ou de difusão, e o comportamento dos gases à medida que eles se movem de um compartimento para outro através de interfaces biológicas é definido por duas leis dos gases. A lei de Dalton refere-se à pressão parcial (ou tensão) dos gases e afirma que, em uma mistura, a pressão parcial de cada gás componente está diretamente relacionada com a sua concentração na mistura. A lei de Henry descreve a solubilidade dos gases em líquidos e afirma que a quantidade dissolvida em um líquido é proporcional à pressão parcial daquele gás em contato direto com o líquido.

O coeficiente de partição é uma expressão da solubilidade relativa de uma substância em dois meios que não se misturam. Quando aplicado aos gases anestésicos, esse coeficiente compara a quantidade relativa de gás dissolvida em um meio quando uma parte está presente no outro meio. O coeficiente de partição sangue/gás de 2,5 para o halotano indica que 2,5 partes de halotano estão dissolvidas no sangue para cada parte contida em um mesmo volume de ar alveolar. Essas relações são mostradas esquematicamente na Figura 17-4.

Conforme mencionado anteriormente, durante a indução os vários compartimentos do corpo são colocados em equilíbrio em relação ao gás anestésico inalado. Quando se atinge o equilíbrio, as tensões do gás anestésico no ar inspirado, ar alveolar, sangue arterial, tecidos corporais e sangue venoso misto tornam-se iguais, mas as concentrações variam de acordo com a solubilidade relativa do agente em cada compartimento. A velocidade com a qual se atinge o equilíbrio é influenciada por muitas variáveis, e cada uma delas é considerada a seguir, particularmente em relação a como afetam a concentração alveolar.

A concentração alveolar de um anestésico inalatório é de importância crucial para o início da anestesia. Como o cérebro é extremamente bem perfundido, a pressão parcial de um anestésico inalado no cérebro acompanha intimamente a que existe no sangue arterial, a qual por sua vez equilibra-se com a tensão alveolar à medida que o sangue passa através da microvascularização pulmonar. Dentro de limites amplos, qualquer fator que aumente a chegada do anestésico aos alvéolos e aumente sua pressão parcial tornaria mais rápida a anestesia, e qualquer fator que aumente sua remoção dos pulmões — em outras palavras, qualquer fator que aumente a absorção sistêmica geral — reduziria sua pressão parcial alveolar e retardaria a anestesia.

A Figura 17-5 mostra a velocidade da mudança da concentração alveolar para alguns agentes anestésicos comuns durante a indução e recuperação. No início do processo, a concentração alveolar aumenta rapidamente à medida que o gás inspirado se mistura com o ar nos pulmões. Matematicamente, esse processo pode ser definido do seguinte modo:

$$\text{Fa/Fi} = 1 - e^{-\text{T}\cdot\dot{\text{V}}_a/\text{CRF}}$$

onde Fa é a concentração alveolar, Fi é a concentração inspirada, T é o tempo em minutos, $\dot{V}_a$ é a ventilação alveolar por minuto, e CRF é a capacidade residual funcional dos pulmões. Para um gás extremamente insolúvel no sangue, em um indivíduo sadio respirando normalmente, dentro de 2 minutos a Fa geralmente atinge 95% do valor de Fi. Contudo, todos os anestésicos inalató-

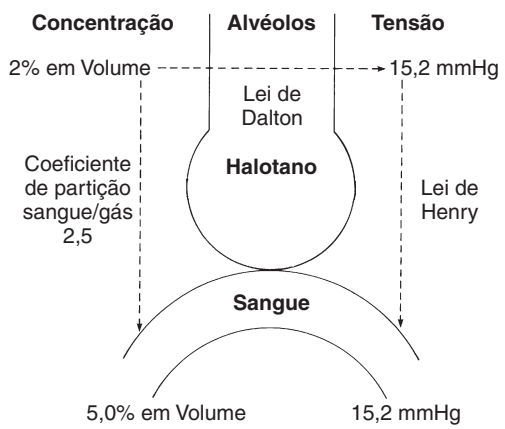


FIGURA **17-4** Efeito do coeficiente de partição sangue/gás e da tensão (pressão parcial) exercidos pelo halotano a 2% (em volume) no ar inspirado. No topo do diagrama está a afirmativa, segundo a lei de Dalton, de que 2% (em volume) de halotano exercem uma pressão de 15,2 mmHg (0,02 × 760 mm Hg) em 1 atmosfera de pressão. A aplicação da lei de Henry indica que, no equilíbrio, a tensão do gás no ar inspirado é igual à tensão do gás no sangue (*à direita*), mas a concentração dissolvida no sangue é produto da concentração no ar pelo coeficiente de partição sangue/gás (2% [em volume] × 2,5 = 5% [em volume], *à esquerda*).

rios são por natureza pelo menos um pouco solúveis no sangue. A velocidade de aumento da Fa diminui à medida que a remoção pela circulação pulmonar torna-se uma fração significativa do gás inalado. A remoção do anestésico dos pulmões pela circulação pulmonar pode ser expressa da seguinte forma:

$$\dot{V}_b = \lambda \cdot Q \cdot (Pa - Pv)/PB$$

onde $\dot{V}_b$ é a captação do anestésico, λ é o coeficiente de partição sangue/gás, Q é o débito cardíaco, Pa e Pv são as pressões parciais alveolar e venosa, respectivamente, e PB é a pressão barométrica. A função (Pa – Pv)/PB representa o gradiente de difusão e se aproxima de zero à medida que o organismo se equilibra com o gás inspirado. Nesse momento, Fa = Fi.

Concentração no Ar Inspirado

Quanto maior a concentração do gás anestésico no ar inspirado, mais rápida é a indução da anestesia. Essa tensão inspirada normalmente não é mantida constante durante a indução. Com agentes irritantes como o isoflurano, a tensão é aumentada lentamente. Com o sevoflurano, que não é irritante, ou em situações nas quais se deseja acelerar a indução, a concentração inicial pode ser duas a três vezes maior do que seria durante a fase de manutenção da administração anestésica. Essa técnica, às vezes referida como *superpressurização*, é análoga à administração de uma "dose de ataque" de um fármaco (Cap. 2).

Taxa e Profundidade da Ventilação

Quanto maior for a ventilação dos pulmões, mais anestésico é levado aos alvéolos e ao cérebro, resultando em indução mais rápida. Esse fator é muito importante durante a fase inicial da indução, momento em que o ar dos pulmões está sendo misturado e substituído pelos gases inspirados. Na condição de principal variável fisiológica que influencia a distribuição de anestésicos ao pulmão, a ventilação também é importante na substituição do gás removido dos alvéolos pela circulação pulmonar. A esse respeito, a ventilação alveolar é menos importante com agentes insolúveis como o óxido nitroso e o desflurano, que atingem altas tensões sanguíneas rapidamente (próximo ao equilíbrio), do que com fármacos mais solúveis, tais como o halotano, que se equilibram com o sangue mais lentamente. Em pacientes com respiração espontânea, altas concentrações de anestésicos inalatórios podem diminuir a captação de anestésicos por inibição do mecanismo ventilatório. Essa ação pode ajudar a proteger contra a superdosagem durante a indução, momento em que se utiliza a superpressurização.

Efeitos de Concentração e do Segundo Gás

O efeito de concentração ocorre quando o óxido nitroso, um anestésico relativamente não potente, é administrado em altas concentrações (p. ex., 75%) durante a indução da anestesia geral. Inicialmente, o óxido nitroso é captado rapidamente pela circulação pulmonar. Essa absorção criaria um vácuo nos pulmões, não fosse o fato de que um novo gás flui para os alvéolos para substituir o óxido nitroso absorvido. O resultado final é que a ventilação alveolar é efetivamente aumentada, e mais agente torna-se disponível para a absorção circulatória do que seria se a situação fosse outra. Uma segunda contribuição relacionada do efeito de concentração é que a concentração alveolar do óxido nitroso não diminui tanto entre as respirações, como seria de esperar. Se metade do óxido nitroso alveolar fosse absorvido quando se respirasse óxido nitroso a 75%, a substituição pelo fluxo adicional de gás manteria a concentração alveolar de óxido nitroso em torno de 65%. Um anestésico potente administrado em uma concentração de 0,75% com ar, em comparação, resultaria numa concentração alveolar de somente 0,38% após remoção de metade do fármaco pela circulação, porque essencialmente não haveria fluxo de gás necessário para manter a pressão barométrica ambiente nos pulmões.

Embora o efeito de concentração seja insignificante com fármacos potentes administrados em concentrações baixas, se um

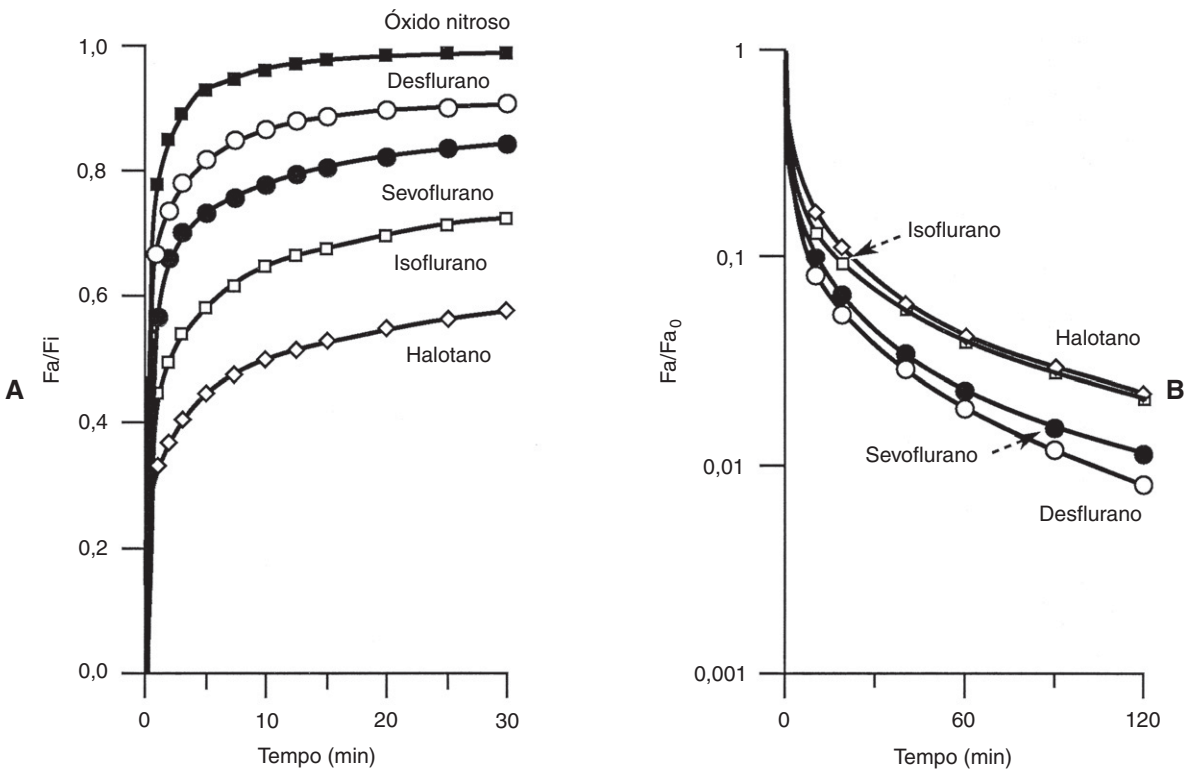


FIGURA **17-5** Velocidade de alteração da tensão anestésica alveolar durante a indução (**A**) e recuperação (**B**). Para a indução, a proporção entre a concentração alveolar (*Fa*) e a concentração inspirada (*Fi*) está representada no gráfico em relação ao tempo de administração do fármaco. Para a recuperação, a proporção entre Fa e Fa ao final da administração do fármaco (Fa_0) está representada em relação ao tempo após o término do fornecimento do anestésico. (Adaptado de Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Comparison of kinetics of sevoflurane and isoflurane in humans, *Anesth Analg* 72:316-324, 1991.)

anestésico potente for administrado juntamente com óxido nitroso, ele também será distribuído aos alvéolos em maiores quantidades à medida que o gás entra velozmente para substituir o óxido nitroso absorvido pelo sangue pulmonar. Esse fenômeno é denominado *efeito do segundo gás*. O fornecimento de oxigênio para os pulmões também é aumentado durante a indução da anestesia pelo efeito do segundo gás quando o óxido nitroso é administrado em altas concentrações.

Solubilidade no Sangue

A solubilidade no sangue é um fator importante na velocidade de indução da anestesia. A solubilidade é geralmente expressa como coeficiente de partição sangue/gás, que, conforme mencionado anteriormente, é a proporção entre a concentração do gás anestésico no sangue arterial e aquela no ar alveolar a 37°C quando as pressões parciais nos dois compartimentos são as mesmas. Os gases anestésicos dividem-se geralmente em três grupos: agentes de baixa solubilidade no sangue (p. ex., desflurano, óxido nitroso), agentes de solubilidade intermediária (p. ex., halotano, isoflurano), e agentes da alta solubilidade (p. ex., metoxiflurano, éter). Os coeficientes de partição sangue/gás dos respectivos anestésicos são mostrados na Tabela 17-2.

Se um agente é pouco solúvel no sangue, como o óxido nitroso e o desflurano, somente uma pequena porcentagem dele é removida do ar alveolar antes de se atingir o equilíbrio entre o gás no sangue pulmonar e o gás alveolar. A concentração alveolar do gás aumenta rapidamente, a obtenção de concentrações anestésicas no cérebro é rápida e a fase de indução é curta. Com agentes de solubilidade sanguínea muito alta, como o éter, grandes frações de gás são removidas do ar alveolar e ao longo do tempo grandes quantidades têm que ser fornecidas a partir do ar inspirado, antes que a absorção diminua significativamente. A tensão alveolar aumenta lentamente, e a indução é similarmente lenta. Agentes de solubilidade intermediária apresentam um tempo de indução mais lento do que o do óxido nitroso e mais rápido do que o do éter.

Visto que a recuperação é essencialmente a reversão do processo de indução, os anestésicos insolúveis no sangue abandonam o sangue muito rapidamente após a remoção do gás anestésico do ar inspirado, e a recuperação é muito rápida. Pelo contrário, a recuperação é lenta com o éter. Contudo, a alta solubilidade não é completamente desvantajosa, porque flutuações transitórias da concentração do anestésico no ar inspirado durante a manutenção têm pouco efeito na profundidade da anestesia.

Débito Cardíaco e Fluxo Sanguíneo

O débito cardíaco influencia a captação do anestésico e o início da anestesia de modos opostos. Por um lado, se o débito cardíaco for muito alto, ele remove grandes quantidades de gás dos alvéolos e reduz a tensão alveolar, retardando a obtenção do equilíbrio entre o ar inspirado e o sangue arterial. Por outro lado, um débito cardíaco elevado fornece uma maior quantidade de anestésico aos tecidos como um todo, acelerando a velocidade com a qual o organismo se equilibra com o sangue arterial. Dado que o cérebro acompanha de perto a pressão parcial arterial dos anestésicos, o aumento do débito cardíaco total torna mais lenta a indução da anestesia geral.

A captação tecidual de um agente anestésico depende de vários parâmetros: o fluxo sanguíneo local, a tensão arterial do gás e o coeficiente sangue/tecido, que varia de acordo com a quantidade de gordura presente. A Tabela 17-2 mostra que o halotano é 1,9 vez mais concentrado no cérebro e 51 vezes mais concentrado na gordura do que no sangue. O tecido muscular apresenta afinidade pelos agentes anestésicos similar à do cérebro. Os lipídeos apresentam uma grande afinidade pelos agentes anestésicos, e os tecidos gordurosos atuam como reservatório para os gases anestésicos.

A captação dos gases anestésicos evolui de modo sequencial nos três compartimentos principais do organismo, com base nas diferenças de vascularização e conteúdo lipídico dos tecidos. Inicialmente, o compartimento mais ativo é o grupo rico em vasos (GRV), que consiste em coração, fígado, rins, pulmões e cérebro. Como já citado, o equilíbrio entre sangue e cérebro é geralmente muito rápido, porque o cérebro recebe uma grande parte do débito cardíaco e porque o coeficiente cérebro/sangue é relativamente baixo (Tabela 17-2). O óxido nitroso é inicialmente absorvido nos compartimentos GRV a uma velocidade de 1 L/min pelos primeiros 10 a 15 minutos. A captação diminui para menos de 0,5 L/min durante a próxima 1 a 1½ hora, tempo durante o qual o anestésico preenche o compartimento muscular. Se a administração do anestésico continuar além desse tempo, a velocidade de captação diminui ainda mais (para <0,1 L/min) até que os tecidos do grupo das gorduras estejam em equilíbrio. A sequência da captação do halotano é semelhante à do óxido nitroso, exceto que é necessário consideravelmente mais tempo para o equilíbrio de cada compartimento.

Em pacientes sob ventilação mecânica, altas concentrações de anestésico podem acelerar a anestesia pela inibição do débito cardíaco. Durante a indução, esse efeito aumenta o risco de superdosagem quando se utiliza a superpressurização.

ELIMINAÇÃO E METABOLISMO DE GASES ANESTÉSICOS

Os mesmo fatores que determinam a absorção dos gases anestésicos e a velocidade de indução são também importantes durante a fase de eliminação. Esse processo tem início com a suspensão do fornecimento do gás na mistura de ar inspirado, de modo que a tensão do gás anestésico no ar inspirado cai a zero. Quando isso acontece, o anestésico começa a se difundir para fora do sangue através dos alvéolos, e à medida que a tensão sanguínea diminui, há uma diminuição na tensão tecidual. Quanto menos solúvel for

TABELA **17-2**

Propriedades dos Anestésicos Inalatórios

ANESTÉSICO	COEFICIENTE DE PARTIÇÃO SANGUE/GÁS*	COEFICIENTE DE PARTIÇÃO CÉREBRO/SANGUE	COEFICIENTE DE PARTIÇÃO GORDURA/SANGUE	CAM (%)†
Desflurano	0,42	1,3	27	6
Óxido nitroso	0,47	1,1	2,3	104
Sevoflurano	0,65	1,7	48	2,05
Isoflurano	1,4	1,6	45	1,15
Enflurano	1,8	1,4	36	1,68
Halotano	2,5	1,9	51	0,75
Éter	12	1,1	3,7	1,92
Metoxiflurano	15	1,4	38	0,16

* Todos os coeficientes são medidos a 37°C.

† CAM (*concentração alveolar mínima*) é definida como a concentração alveolar (em volumes %) de um gás necessária para impedir resposta muscular esquelética a um estímulo cirúrgico padrão em 50% dos pacientes.

o agente, mais completa e rapidamente o anestésico é removido do sangue e dos tecidos, e mais rápida é a recuperação.

Embora a Figura 17-5 pareça sugerir que a recuperação é quase uma imagem especular da indução, existem algumas diferenças importantes. A chegada do anestésico aos pulmões não está sob o controle do clínico, mas sim ocorre em função do *status* cardiopulmonar do paciente. Além disso, muitas diferenças surgem porque a anestesia normalmente termina bem antes que o equilíbrio do gás inspirado seja atingido nos vários compartimentos teciduais, pelo menos para outros anestésicos que não o óxido nitroso. Frequentemente, os músculos e a gordura continuam a captar anestésico a partir do sangue e dos compartimentos GRV durante algum tempo depois de cessada a administração. Um possível resultado dessa redistribuição é uma recuperação rápida de cursos anestésicos curtos.

Não obstante, os altos coeficientes de partição gordura/sangue da maioria dos agentes indicam que a retenção anestésica pode durar muitas horas e que a recuperação de uma anestesia prolongada pode ser demorada. Por fim, outra diferença entre a indução e a recuperação é a influência do metabolismo. Durante muito tempo acreditou-se que os anestésicos inalatórios eram eliminados pelos pulmões sem qualquer transformação metabólica. Atualmente se reconhece, contudo, que a maioria dos agentes é biotransformada no fígado, alguns de maneira bastante extensa; em seres humanos, 20 a 40% do halotano administrado são metabolizados originando ácido trifluoracético, Cl^-, e Br^-. Como as enzimas responsáveis por esse metabolismo são de capacidade limitada, essa porcentagem pode aumentar durante a fase de recuperação, acelerando a recuperação da anestesia. Aproximadamente 50% do metoxiflurano são metabolizados, acarretando concentrações plasmáticas de F^- que podem causar nefrotoxicidade, o que limita grandemente o uso desse fármaco. A Tabela 18-2 lista, para cada anestésico em uso atualmente, a porcentagem de agente metabolizado.

PROPRIEDADES QUÍMICAS DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

A ampla diversidade de substâncias químicas capazes de produzir o estado de anestesia impede quaisquer afirmações de uniformidade a respeito de suas propriedades químicas. Embora numerosos fármacos possam produzir anestesia geral, os líquidos voláteis ou gases são frequentemente preferidos, porque a administração por inalação permite o controle rápido e preciso da dose.

Nenhum dos anestésicos halogenados atuais ou os agentes obsoletos clorofórmio e tricloroetileno apresentam risco de combustão ou explosão sob circunstâncias normais. No entanto, o éter é inflamável e explosivo. O ciclopropano, um hidrocarboneto cíclico com três carbonos, é um gás altamente explosivo. O único anestésico inorgânico em uso, o óxido nitroso, não é inflamável mas alimenta a combustão de outras substâncias.

Outras reações químicas, além de combustão e explosão, podem ocorrer com os agentes anestésicos. O éter, quando exposto ao ar (oxigênio) e à luz, forma peróxidos que reduzem a temperatura de ignição do anestésico. O clorofórmio na presença de temperatura alta ou chama é convertido em fosgênio, um gás irritante extremamente tóxico. Latão e alumínio estão sujeitos a corrosão quando expostos ao halotano e água. O tricloroetileno é decomposto pela cal sodada[iv] usada para adsorver dióxido de carbono em sistemas fechados; o produto resultante é tóxico e explosivo. Quando administrado em fluxo lento e exposto aos adsorventes de dióxido de carbono tradicionais, o sevoflurano também se decompõe gerando fluorometil-2,2-difluor-1-(trifluorometil) vinil éter, conhecido mais simplesmente como composto A. Embora haja pouca evidência de toxicidade humana, permanecem algumas dúvidas em relação à exposição prolongada a altas concentrações de composto A. Finalmente, os agentes inalatórios voláteis são adsorvidos na cal sodada e nas conexões de borracha ou plástico presentes no sistema de administração, e são difíceis de se remover do circuito anestésico.

[iv]Nota da Revisão Científica: "Soda lime", mistura de hidróxido de cálcio (cal apagada) e hidróxido de sódio (ou potássio).

EFEITOS FARMACOLÓGICOS DOS ANESTÉSICOS INALATÓRIOS

A farmacologia de agentes anestésicos individuais é discutida no Capítulo 18. Neste capítulo apresentam-se os principais efeitos comuns dos anestésicos inalatórios em geral.

Sistema Cardiovascular

Todos os agentes inalatórios deprimem a contratilidade do miocárdio; a extensão do efeito relaciona-se com a potência do agente particular usado, sua concentração e a duração da anestesia. Como grupo, os anestésicos halogenados são os que mais afetam a contratilidade e tornam o automatismo e a condutibilidade do miocárdio mais sensíveis à norepinefrina e epinefrina. A influência sobre a frequência cardíaca é variável, e os efeitos anestésicos são frequentemente mascarados pela administração pré-operatória de atropina ou glicopirrolato, fármacos que bloqueiam a atividade do nervo vago. Agentes que podem estimular diretamente a descarga do eixo simpático-adrenal são o éter, óxido nitroso, ciclopropano, desflurano e possivelmente o isoflurano. Causando depressão da respiração ou redução da pressão arterial, outros agentes podem aumentar indiretamente o tônus simpático. Entretanto, a sensibilidade barorreceptora, medida pela alteração na frequência cardíaca em resposta a um fármaco vasoativo, é geralmente deprimida.

Os agentes inalatórios tendem a diminuir a resistência vascular periférica, embora o óxido nitroso possa aumentá-la levemente, e o efeito do halotano seja brando em concentrações até 3 vezes a CAM. Quando ainda em uso clínico, o ciclopropano era preferido para pacientes em estado de choque devido ao seu efeito mínimo sobre a musculatura lisa vascular. O isoflurano relaxa a musculatura lisa vascular de modo marcante, produzindo uma hipotensão que pode ser útil em procedimentos como o reparo cirúrgico de um aneurisma intracraniano.

Respiração

O efeito da maioria dos anestésicos nos centros respiratórios no cérebro é a depressão; a intensidade da depressão respiratória depende do tipo e da concentração do anestésico usado. A depressão respiratória com anestésicos inalatórios, medida pela resposta bulbar diminuída às tensões de dióxido de carbono, está associada a um declínio progressivo no volume corrente. Esse efeito é acompanhado de um aumento acentuado da frequência respiratória. O componente mais sensível da respiração aos anestésicos inalatórios é a resposta ventilatória à hipoxemia. Os quimiorreceptores periféricos que normalmente respondem a tensões de oxigênio baixas são fortemente inibidos por concentrações de 0,1 CAM e se tornam completamente inoperantes durante a anestesia geral. A hipercarbia[v] resultante da depressão das trocas ventilatórias estimula o sistema simpático-adrenal, causando liberação de catecolaminas. Quando a respiração está comprometida, podem ser necessárias tensões de oxigênio aumentadas ou assistência respiratória mecânica.

Fígado

Os testes de função hepática indicam que quase todos os anestésicos inalatórios causam alguma alteração na função hepática. Na maioria dos casos, os efeitos são reversíveis e sem gravidade. Contudo, o halotano tem sido associado a necrose hepática grave, especialmente se o paciente já tiver sido submetido a anestesia prévia com halotano ou apresentar doença hepática preexistente. Existem evidências de que um metabólito reativo, o cloreto de trifluoracetila, combina-se com proteínas hepáticas para formar antígenos que podem desencadear uma reação alérgica fulminante.

Rim

Os anestésicos gerais deprimem a filtração glomerular e a formação de urina por redução de fluxo sanguíneo renal. Essas alterações na função renal são transitórias e prontamente reversíveis. A liberação de F^- do metoxiflurano já produziu ocasionalmente

[v]Nota da Revisão Científica: Excesso de dióxido de carbono no sangue; o termo mais usual é *hipercapnia*.

danos renais sérios, o que levou à interrupção do seu uso na América do Norte.

Musculatura Esquelética

Embora a maioria dos anestésicos gerais produza relaxamento muscular por suas ações na medula espinal e nos centros de reflexos motores do tronco encefálico, os agentes anestésicos voláteis apresentam um efeito adicional na junção neuromuscular. O éter é o mais proeminente nesse aspecto e pode, por si só, produzir relaxamento muscular suficiente para procedimentos cirúrgicos. Mesmo agentes com menor grau de ação, como o isoflurano, podem diminuir a dose de um bloqueador neuromuscular em 65%. A inibição da colinesterase pela neostigmina não antagoniza esse efeito como faz para agentes bloqueadores não despolarizantes, como a tubocurarina e o vecurônio.

ADMINISTRAÇÃO DOS GASES ANESTÉSICOS

Diversos sistemas de administração têm sido usados desde os primórdios da anestesia; eles variam de técnicas simples, tais como o método de gotejamento numa máscara facial ou cone nasal até os aparelhos de anestesia que incorporam numerosos dispositivos técnicos. A Figura 17-6 ilustra os principais componentes dos modernos sistemas, incluindo o sistema de não reinspiração usado para administração de óxido nitroso em Odontologia, e o sistema fechado comumente usado no hospital no qual o paciente respira novamente pelo menos uma parte do gás exalado.

Os sistemas de administração de anestesia incorporam as seguintes características: (1) gases, incluindo oxigênio, estocados em tanques locais ou em um sistema de distribuição central; (2) reguladores para controlar a pressão dos gases fornecidos; (3) sistemas de segurança que informam as pressões perigosas e desligam o fluxo se a administração de oxigênio for interrompida; (4) válvulas misturadoras (medidores de fluxo ajustáveis) para regular a porcentagem dos gases; (5) vaporizadores para volatilizar os anestésicos líquidos; (6) sistema de adsorção de dióxido de carbono (não necessário para sistema de não reinspiração); (7) bolsa reservatório, ventilador, ou ambos; (8) tubos sortidos e sistemas de válvulas de sentido único; (9) máscaras faciais, máscara laríngea ou tubo endotraqueal; e (10) aspiração a vácuo.

O vaporizador de desvio variável compensado pela temperatura é indispensável à administração de anestésicos gerais voláteis (Fig. 17-7). Esse dispositivo fornece uma seleção simples de uma concentração anestésica, pois compensa automaticamente as alterações no fluxo gasoso total e as alterações na temperatura ambiente. No caso do desflurano, que ferve a 23°C, o vaporizador deve ser aquecido eletricamente até 39°C para assegurar o fornecimento controlado.

Algumas considerações quanto à administração de gases anestésicos na anestesiologia moderna devem ser mencionadas. Primeiro, embora alguns agentes mais antigos (p. ex., éter e ciclopropano) fossem altamente eficazes, certas deficiências causaram seu abandono em favor de agentes mais novos, tais como o isoflurano, que não apresentam os mesmos problemas. Particularmente, o que causou a proibição do uso do ciclopropano foi sua característica explosiva . Segundo, alguns agentes mais novos, tais como o desflu-

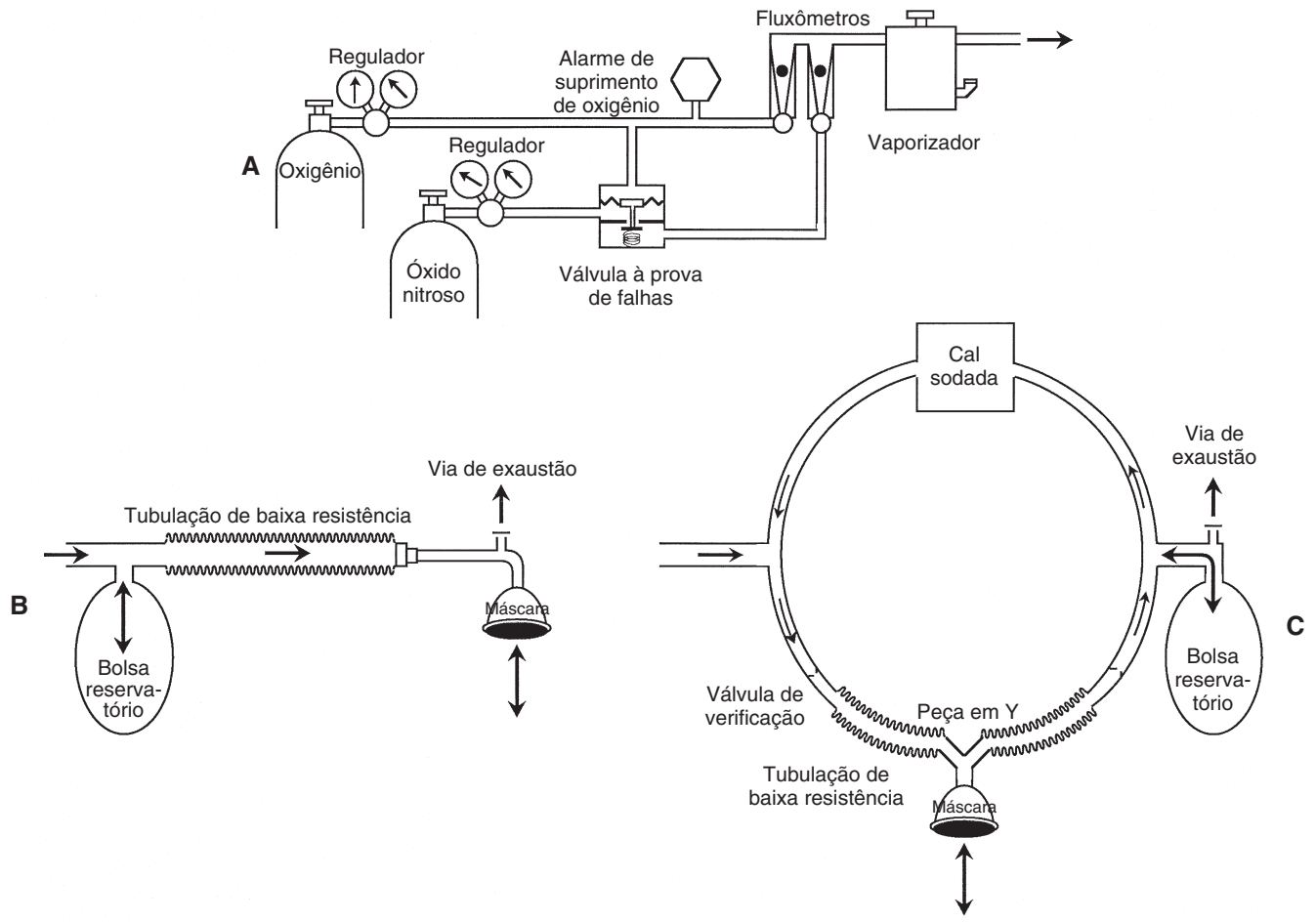


FIGURA **17-6** Principais sistemas de administração para anestesia. **A,** Diagrama das características essenciais de um aparelho de anestesia. Um aparelho dedicado ao óxido nitroso é desprovido do vaporizador. **B,** Circuito anestésico de Mapleson A (ou Magill). A reinalação do gás exalado em um paciente com ventilação espontânea não ocorre se o fluxo de gás fresco for pelo menos 100% da ventilação por minuto. **C,** Circuito anestésico circular. A reinalação parcial ou total é possibilitada pela remoção do dióxido de carbono exalado (por exemplo com cal sodada).

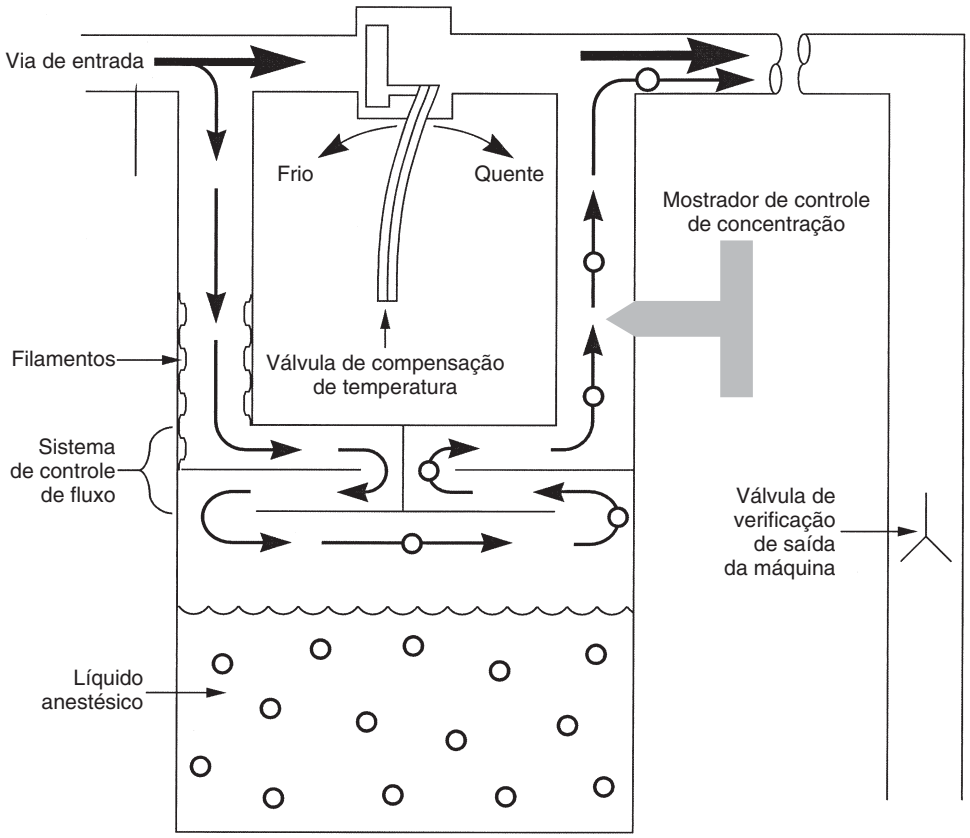


FIGURA **17-7** Vaporizador de circuito variável compensado por temperatura. (Redesenhado de Brockwell RC, Andrews JJ: Delivery systems for inhaled anesthetics. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors: *Clinical anesthesia*, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.)

QUADRO **17-1**

Passos para Reduzir a Exposição ao Óxido Nitroso

Instalações e Preparo do Equipamento
- Compre um sistema de administração de óxido nitroso com capacidade de aspiração de ar
- Cheque a tubulação quanto a vazamentos pela retenção de pressão do sistema fechado
- Verifique se há vazamento nas conexões com solução reveladora ou analisador de óxido nitroso
- Assegure-se de que o sistema de exaustão jogue o ar longe do local de inalação
- Maximize a circulação de ar do ambiente
- Considere o uso de um sistema de exaustão local

Uso Diário
- Ajuste o vácuo no valor máximo recomendado pelo fabricante
- Coloque máscara sobre o nariz antes da administração do óxido nitroso
- Ajuste o fluxo para o volume-minuto respiratório do paciente
- Instrua o paciente a exalar pelo nariz
- Instrua o paciente a não falar
- Utilize dique de borracha sempre que possível
- Use sucção de alto vácuo quando a boca estiver aberta
- Administre oxigênio a 100% por 3 a 5 minutos antes de remover a máscara

Monitoramento
- Inspecione o aparelho de administração a cada dia de uso, particularmente a bolsa reservatório
- Periodicamente monitore a exposição por dosimetria passiva ou analisador de óxido nitroso
- Registre os resultados do monitoramento

rano, são caros, o que favorece o uso de sistemas fechados para sua administração. Terceiro, levantamentos retrospectivos forneceram evidências de que a equipe cirúrgica (cirurgiões, anestesistas, enfermeiros), dentistas e seus auxiliares expostos ao óxido nitroso podem ser afetados de maneira adversa por quantidades mínimas de anestésicos inalatórios. Especificamente, os profissionais de saúde expostos relataram maior incidência de problemas hepáticos, renais e neurológicos; aumentado de malformações congênitas em crianças nascidas de mulheres expostas; e aumento de abortos espontâneos em mulheres expostas e esposas de homens expostos.[1]

Estudos em animais indicam que o óxido nitroso é o agente de maior preocupação e que a concentração limiar para que o óxido nitroso produza uma resposta biológica é de aproximadamente 500 a 1.000 ppm.[33] Embora estudos retrospectivos que examinaram os registros de serviços de saúde pública não encontrassem ligação entre o trabalho na sala operatória (ou exposição a gases anestésicos) e um maior risco de aborto ou malformação congênita,[3,10] Rowland e colaboradores[27,28] estabeleceram um vínculo entre a toxicidade reprodutiva em auxiliares de consultório dentário à exposição ao óxido nitroso por mais de 3 a 5 horas por semana. A maioria dos peritos, portanto, manifesta-se a favor do uso de aparelhos de anestesia em conjunto com sistemas purificadores de exaustão e ventilação que removem os gases anestésicos que escapam nas imediações do paciente.[22] Como muitos dentistas atuam como anestesista e cirurgião,[vi] a máquina de fluxo de não reinspiração é a mais comumente usada. Sua simplicidade de operação e compatibilidade com uma sedação mínima a moderada associa-se à principal desvantagem de expor a equipe cirúrgica a concentrações potencialmente altas de gases anestésicos (*i.e.*, óxido nitroso), a menos que seja realizado um esforço conjunto para minimizar a poluição, como esquematizado no Quadro 17-1. O National Institute for Occupational Safety and Health preparou uma monografia para orientar os dentistas a diminuírem a exposição ao óxido nitroso no local de trabalho.[22]

[vi]Nota da Revisão Científica: Quanto ao uso de óxido nitroso em Odontologia no Brasil, ver nota de rodapé nº 1 no Capítulo 18 (pág. 278).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cohen EN, Gift HC, Brown BW, et al: Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc* 101:21-31, 1980.
2. Dilger JP, Vidal AM, Mody HI, et al: Evidence for direct actions of general anesthetics on an ion channel protein: a new look at a unified mechanism of action. *Anesthesiology* 81:431-442, 1994.
3. Ericson HA, Kallen AJB: Hospitalization for miscarriage and delivery outcome among Swedish nurses working in operating rooms 1973-1978. *Anesth Analg* 64:981-988, 1985.
4. Evers AS: Cellular and molecular mechanisms of anesthesia. In Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors: *Clinical anesthesia*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.
5. Forman SA, Miller KW, Yellen G: A discrete site for general anesthetics on a postsynaptic receptor. *Mol Pharmacol* 48:574-581, 1995.
6. Franks NP: General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci* 9:370-386, 2008.
7. Franks NP, Lieb WR: Mechanisms of general anesthesia. *Environ Health Perspect* 87:199-205, 1990.
8. Guedel AE: *Inhalation anesthesia: a fundamental guide*, New York, 1937, Macmillan.
9. Hemmings HC Jr, Akabas MH, Goldstein PA, et al: Emerging molecular mechanisms of general anesthetic action. *Trends Pharmacol Sci* 26:503-510, 2005.
10. Hemminki K, Kyyronen P, Lindbohm ML: Spontaneous abortions and malformations in the offspring of nurses exposed to anaesthetic gases, cytostatic drugs, and other potential hazards in hospitals, based on registered information of outcome. *J Epidemiol Commun Health* 39:141-147, 1985.
11. Hibbard LS, McGlone JS, Davis DW, et al: Three-dimensional representation and analysis of brain energy metabolism. *Science* 236:1641-1646, 1987.
12. Ishizawa Y: Mechanisms of anesthetic actions and the brain. *J Anesth* 21:187-199, 2007.
13. Jevtovic-Todorovic V, Todorovic SM, Mennerick S, et al: Nitrous oxide (laughing gas) is an NMDA antagonist, neuroprotectant and neurotoxin. *Nat Med* 4:460-463, 1998.
14. Johansson JS, Scharf D, Davies LA, et al: A designed four-α-helix bundle that binds the volatile general anesthetic halothane with high affinity. *Biophys J* 78:982-993, 2000.
15. Johns RA, Moscicki JC, DiFazio CA: Nitric oxide synthase inhibitor dose-dependently and reversibly reduces the threshold for halothane anesthesia. *Anesthesiology* 77:779-784, 1992.
16. Kingery WS, Agashe GS, Guo TZ, et al: Isoflurane and nociception: spinal α2A adrenoceptors mediate antinociception while supraspinal α1 adrenoceptors mediate pronociception. *Anesthesiology* 96:367-374, 2002.
17. Koblin DD: Mechanisms of action. In Miller RD, editor: *Miller's anesthesia*, ed 6, Philadelphia, 2005, Saunders.
18. Levine LL, Winter PM, Nemoto EM, et al: Naloxone does not antagonize the analgesic effects of inhalation anesthetics. *Anesth Analg* 65:330-332, 1986.
19. Lin L, Koblin DD, Wang HH: Saturable binding of anesthetics to nicotinic acetylcholine receptors: a possible mechanism of anesthetic action. *Ann N Y Acad Sci* 625:628-644, 1991.
20. Morgan PG, Hoppel CL, Sedensky MM: Mitochondrial defects and anesthetic sensitivity. *Anesthesiology* 96:1268-1270, 2002.
21. Morgan PG, Kayser E-B, Sedensky MM: *C. elegans* and volatile anesthetics (May 3, 2007). *WormBook*, ed: The *C. elegans* Research Community, WormBook, doi/10.1895/Wormbook.1.1401. Available at: http://wormbook.org/chapters/www_anesthetics/anesthetics.html. Accessed January 8, 2010.
22. National Institute for Occupational Safety and Health: Hazard controls, HC3: control of nitrous oxide in dental operatories, DHHS Publication No. [NIOSH] 96-107, Cincinnati, 1996, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health.
23. Nicoll RA, Madison DV: General anesthetics hyperpolarize neurons in the vertebrate central nervous system. *Science* 217:1055-1057, 1982.
24. Orii R, Ohashi Y, Guo T, et al: Evidence for the involvement of spinal cord α1 adrenoceptors in nitrous oxide-induced antinociceptive effects in Fischer rats. *Anesthesiology* 97:458-465, 2002.
25. Perouansky M, Hemmings HC, Jr: Presynaptic actions of general anesthetics. In Antognini JE, Carstens EE, Raines DE, editors: *Neural mechanisms of anesthesia*, Totowa, NJ, 2003, Humana.
26. Pocock G, Richards CD: Cellular mechanisms of general anaesthesia. *Br J Anaesth* 6:116-128, 1991.
27. Rowland AS, Baird DD, Shore DL, et al: Nitrous oxide and spontaneous abortion in female dental assistants. *Am J Epidemiol* 141:531-538, 1995.
28. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, et al: Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med* 327:993-997, 1992.
29. Smith RA, Wilson M, Miller KW: Naloxone has no effect on nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 49:6-8, 1978.
30. Tanelian DL, Kosek P, Mody I, et al: The role of the GABAA receptor/chloride channel complex in anesthesia. *Anesthesiology* 78:757-776,1993.
31. Trudell JR: A unitary theory of anesthesia based on lateral phase separations in nerve membranes. *Anesthesiology* 46:5-10, 1977.
32. Trudell JR: Biophysical concepts in molecular mechanisms of anesthesia. In Fink BR, editor: *Molecular mechanisms of anesthesia*. *Progress in anesthesiology*, vol 2, New York, 1980, Raven Press.
33. Vieira E, Cleaton-Jones P, Moyes D: Effects of low intermittent concentrations of nitrous oxide on the developing rat fetus. *Br J Anaesth* 55:67-69, 1983.
34. Winters WD: Effects of drugs on the electrical activity of the brain: anesthetics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 16:413-426, 1976.
35. Yang JC, Clark WC, Ngai SH: Antagonism of nitrous oxide analgesia by naloxone in man. *Anesthesiology* 52:414-417, 1980.
36. Zhang C, Davies MF, Guo TZ, et al: The analgesic action of nitrous oxide is dependent on the release of norepinephrine in the dorsal horn of the spinal cord. *Anesthesiology* 91:1401-1407, 1999.

BIBLIOGRAFIA

Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors: *Clinical anesthesia*, ed 5, Philadelphia, 2006, Lippincott Williams & Wilkins.

Frost EAM: *Essays on the history of anesthesia*, Georgetown, CT, 1985, McMahon.

Miller RD, editor: *Miller's anesthesia*, ed 6, Philadelphia, 2005, Saunders.

Schüttler J, Schwilden H, editors: *Modern anesthetics. Handbook of experimental pharmacology*, vol 182, New York, 2008, Springer.

Wolfe RJ, Menczer LF, editors: *I awaken to glory*, Canton, MA, 1994, Science History Publications/USA.

CAPÍTULO 18

Agentes Utilizados em Anestesia Geral e Sedação

DANIEL A. HAAS E JOHN A. YAGIELA

A anestesia geral pode ser induzida por muitos componentes de diversas estruturas químicas, incluindo compostos inorgânicos, hidrocarbonetos halogenados, álcoois simples, agentes aromáticos, esteroides e outros fármacos que afetam o sistema nervoso central (SNC). Os anestésicos gerais estão disponíveis na forma de gases, líquidos voláteis e soluções adequadas para injeção parenteral. Quando administrados em baixas doses, muitos desses mesmos fármacos podem causar sedação clinicamente útil. Este capítulo descreve as características farmacológicas dos fármacos usados em anestesia geral e vários níveis de sedação. A aplicação desses agentes em Odontologia, em particular para sedação, é revisada no Capítulo 48.

AGENTES INALATÓRIOS

Os gases e líquidos voláteis são os agentes anestésicos mais antigos e têm sido os mais amplamente utilizados. Atualmente, o único gás comumente usado é o óxido nitroso. Embora os agentes anestésicos gerais administrados por inalação sejam frequentemente divididos em gases e líquidos voláteis, entre essas duas classes de substâncias existem algumas diferenças além do ponto de ebulição (Tabela 18-1) e da solubilidade em vários tecidos (Tabela 17-2). Em relação ao ponto de ebulição, que determina a pressão de vapor da fase gasosa, os líquidos precisam de vaporizadores, que produzem e mantêm uma quantidade adequada de anestésico no ar inspirado. Dado que a solubilidade tecidual (ou seja, a solubilidade nas membranas cerebrais) é normalmente maior com os líquidos voláteis do que com os gases, é necessária uma menor concentração do agente volátil no ar inspirado para produzir anestesia geral. Um anestésico inalatório ideal deveria possuir numerosas características, como as descritas no Quadro 18-1.[44]

Óxido Nitroso

O óxido nitroso é comprovadamente o agente anestésico geral mais antigo (ver Capítulo 17 para uma revisão sobre a descoberta da anestesia) e o único anestésico gasoso atualmente em uso. O óxido nitroso é também a única substância inorgânica usada clinicamente como anestésico. Algumas das características exclusivas do óxido nitroso entre os agentes disponíveis incluem uma concentração alveolar mínima (CAM) superior a 100%, potentes propriedades analgésicas em concentrações subanestésicas e mínimo relaxamento da musculatura esquelética.

Propriedades físicas e químicas

O óxido nitroso é um gás incolor e não irritante com um leve odor e sabor agradável; sua fórmula estrutural é mostrada na Figura 18-1. Seu coeficiente de partição sangue/gás de 0,47 significa que ele é pouco solúvel no sangue. É não inflamável, mas pode alimentar a combustão na ausência de oxigênio. Está disponível em cilindros de aço pressurizados como um líquido em equilíbrio com sua fase gasosa. À medida que o gás óxido nitroso é liberado do cilindro, o óxido nitroso líquido evapora espontaneamente para substituir a fase gasosa perdida. A pressão do cilindro é mantida inalterada por esse processo até que todo o líquido tenha evaporado, momento em que aproximadamente 4 quintos do conteúdo foi liberado. Esse processo de evaporação requer calor, que é fornecido pelo cilindro e o ar ao redor, causando o resfriamento do tanque.

Propriedades anestésicas

Devido à sua solubilidade muito baixa no sangue, rapidamente atinge-se um estado de equilíbrio entre as tensões alveolar e arterial, permitindo que a indução e a recuperação ocorram muito rapidamente. A principal desvantagem do óxido nitroso como anestésico geral é a falta de potência, como refletido pela sua alta CAM, de aproximadamente 105%. (Uma concentração >100%, que é um valor inatingível em condições ambientes, é alcançada colocando-se o indivíduo em uma câmara hiperbárica.) Em concentrações normais e quando administrado com quantidade adequada de oxigênio, o óxido nitroso por si só é incapaz de produzir anestesia cirúrgica completa, sendo mais comumente usado como suplemento de anestésicos voláteis. Para assegurar a oxigenação adequada do paciente, o óxido nitroso normalmente não é usado em concentrações superiores a 70%. Quando administrado com outros agentes anestésicos, a concentração de manutenção normalmente usada é de 50 a 70%.

Em Odontologia, o óxido nitroso é geralmente administrado em concentrações subanestésicas de 20 a 50% para fornecer sedação leve a moderada e analgesia. Concentrações acima desse intervalo podem prejudicar a capacidade do paciente de manter a consciência e causar maior incidência de efeitos adversos, como náusea ou disforia. Em uma concentração de 40%, há uma boa analgesia dos tecidos duros e moles. A consciência dos estímulos sensitivos fica reduzida, com a exceção de que os sons podem parecer mais altos e qualitativamente diferentes.[94]

Quando o óxido nitroso é usado em combinação com um agente mais potente, é possível reduzir a concentração do outro fármaco e ainda atingir uma indução mais rápida e um período de recuperação mais curto. Esse fenômeno decorre do fato de que a CAM do óxido nitroso de ação rápida se adiciona à de outros anestésicos inalatórios de ação mais lenta. A adição de óxido nitroso a 70%, valor que é aproximadamente 0,6 da CAM, reduz a CAM do halotano de 0,75 para 0,29% e a CAM do isoflurano de 1,15 a 0,5%, representando cada um uma redução de aproximadamente 60%. Além disso, os efeitos de concentração e do segundo gás descritos no Capítulo 17 podem colaborar para acelerar o início da anestesia.

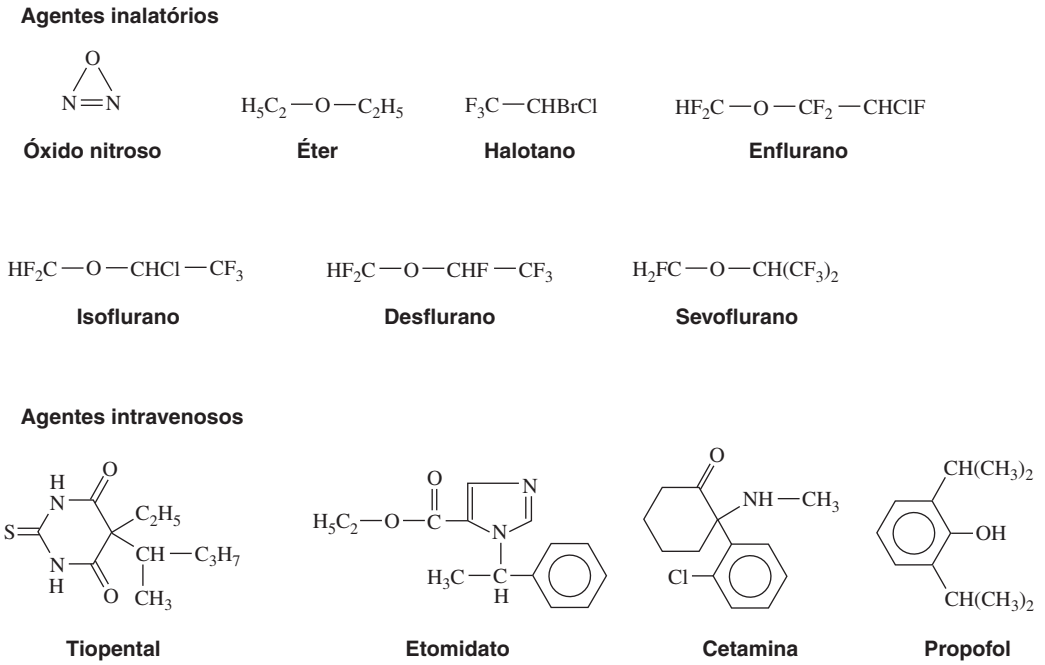


FIGURA **18-1** Fórmulas estruturais de fármacos anestésicos gerais.

TABELA **18-1**

Propriedades Físicas dos Anestésicos Inalatório

AGENTE	PESO MOLECULAR	PONTO DE EBULIÇÃO (°C [a 1 atm])	PRESSÃO DE VAPOR (mmHg [a 20°C])
Óxido nitroso	44	–88,5	38,770 (gás)
Desflurano	168	23,5	669
Éter	74,1	34,6	440
Isoflurano	184,5	48,5	238
Halotano	197,4	50,2	243
Sevoflurano	200	58,6	157

QUADRO **18-1**

Características Ideais de um Agente Inalatório

- Estável à luz, em álcali e cal sodada
- Não inflamável
- Altamente potente, permitindo o uso com altas concentrações de oxigênio
- Baixa solubilidade no sangue para permitir indução e recuperação rápidas
- Nenhuma ou mínima biotransformação
- Sem toxicidade
- Não irritante para a mucosa respiratória
- Efeitos cardiovasculares e respiratórios mínimos

Efeitos cardiovasculares. Em contraste com os anestésicos voláteis em uso atualmente, o óxido nitroso geralmente não produz quaisquer efeitos cardiovasculares clinicamente significativos. Ele apresenta um pequeno efeito dose-dependente depressor do miocárdio e um leve efeito simpatomimético.[46] Essas influências antagônicas tendem a cancelar-se mutuamente, tendo como resultado final alterações mínimas ou mesmo nenhuma alteração do débito cardíaco. Os pacientes que apresentam maior risco de efeitos depressores cardíacos do óxido nitroso são os que apresentam hipertensão crônica, insuficiência ventricular esquerda e doença aterosclerótica avançada.

Efeitos respiratórios. O óxido nitroso não é um depressor respiratório potente (Fig. 18-2), mas diminui o volume corrente e aumenta a frequência respiratória. Ainda assim, é provável haver uma depressão respiratória menor do que a que seria causada por uma profundidade equivalente de anestesia induzida por um único fármaco anestésico potente. Embora o óxido nitroso tenha pouco efeito sobre a respiração em indivíduos normais, cuja ventilação é regulada pela tensão arterial de dióxido de carbono ($Paco_2$), pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica grave cuja ventilação depende da tensão arterial de oxigênio podem tornar-se gravemente hipóxicos quando expostos a concentrações até mesmo sedativas de anestésico.[101] Mesmo impedindo-se a hipoxemia pela coadministração de oxigênio em alta concentração (o que por si só atenua o estímulo da respiração pela hipóxia), os resultados prováveis são hipoventilação e acidose respiratória.

Eliminação. O óxido nitroso é eliminado inalterado no gás exalado; contudo, 0,004% sofre metabolismo redutor a nitrogênio por bactérias do trato gastrintestinal.

Efeitos adversos

Quando usado para sedação, o óxido nitroso geralmente causa uma sensação de relaxamento juntamente com possíveis sintomas de calor corporal, formigamento das mãos e pés, dormência em torno da boca, efeitos auditivos e euforia. Com o aumento da dose, o paciente tem maior probabilidade de desenvolver sintomas adversos como disforia e náusea.[27,28] Alguns pacientes podem desenvolver tolerância aguda a esses efeitos.[75]

Para anestesia geral são usadas altas concentrações, e como sua solubilidade no sangue excede em muito a do nitrogênio, o óxido nitroso aumenta o volume de qualquer bolsa de ar presente no corpo. Existem diversas situações nas quais essa propriedade pode ser problemática: com um pneumotórax ou bolhas no pulmão, injeção de ar nos ventrículos cerebrais durante pneumoencefalografia, um intestino obstipado, uma tuba auditiva bloqueada (com potencial lesão de membrana timpânica), ou após cirurgia ocular que utiliza gases intraoculares. Em relação à cirurgia vitreorretiniana, como o reparo cirúrgico de descolamento de retina e buraco macular, são introduzidos no olho perfluoropropano ou hexafluoreto de enxofre para agir como agentes de tamponamento. Esses gases podem per-

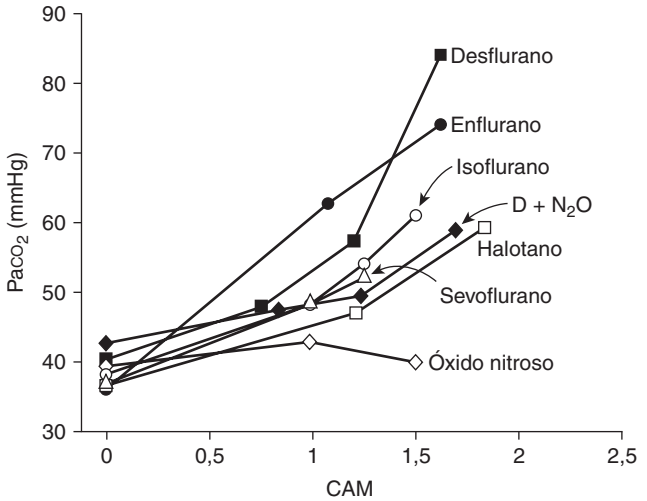


FIGURA **18-2** Tensão (pressão parcial) arterial do dióxido de carbono *($Paco_2$)* em voluntários com respiração espontânea em função da concentração alveolar mínima *(CAM)*. (Adaptado de Doi M, Ikeda K: Respiratory effects of sevoflurane, *Anesth Analg* 66:241-244, 1987; Eger EI II: Isoflurane: a review, *Anesthesiology* 55:559-576, 1981; e Lockhart SH, Rampil IJ, Yasuda N, et al: Depression of ventilation by desflurane in humans, *Anesthesiology* 74:484-488, 1991.)

sistir no olho por até 3 meses. A administração de anestesia geral durante esse intervalo já levou a relatos de casos de perda irreversível da visão.[9,35,96] Esses relatos de casos sugerem que o óxido nitroso deve ser evitado em pacientes submetidos a cirurgia vitreorretiniana com infusão intraocular de gás nos últimos 3 meses.

Altas concentrações de óxido nitroso também podem resultar em um acúmulo considerável de gás dissolvido dentro do corpo, e quando a administração é interrompida, grandes volumes de óxido nitroso se difundem do sangue para os alvéolos pulmonares, diluindo o oxigênio. Essa redução temporária na quantidade de oxigênio alveolar é denominada *hipóxia por difusão* e pode ser prevenida pela administração de oxigênio a 100% por 3 a 5 minutos após o término da administração do óxido nitroso.

Agudamente o óxido nitroso não é tóxico, mas pode afetar a síntese do DNA por indução de alterações no metabolismo do folato e de aminoácidos. Sua administração leva a um aumento na homocisteína e no 5-metiltetraidrofolato.[33] O óxido nitroso oxida o átomo de cobalto na vitamina B_{12}, o que resulta em inativação da enzima metionina sintase dependente de vitamina B_{12}. A metionina sintase é necessária para formar o aminoácido essencial metionina (a partir da homocisteína) e para transformar o 5-metiltetraidrofolato em uma forma ativa para reações subsequentes. A enzima é rapidamente inativada *in vivo* por breves exposições ao óxido nitroso.[25,56] Essa inativação aumenta com a concentração do óxido nitroso e duração da exposição, é permanente e requer síntese *de novo* da enzima para restauração do metabolismo normal.[55,80] Acredita-se que a deficiência de metionina esteja associada a alterações degenerativas do sistema nervoso. Foi sugerido que a administração pré-operatória de metionina pode neutralizar alguns dos efeitos adversos do óxido nitroso sobre o sangue e o sistema nervoso,[17] e a metionina tem sido usada no tratamento da neuropatia induzida por esse gás.[91]

A inalação contínua de óxido nitroso pode resultar em hematopoiese alterada devido à supressão da síntese do DNA. Pacientes expostos a óxido nitroso a 50% por 6 horas podem começar a mostrar evidências de dificuldade no metabolismo do timidilato; as alterações hematopoéticas sugestivas de anemia perniciosa ocorrem após 24 horas de inalação contínua.[1] Exposições intermitentes apresentam um efeito cumulativo se o espaço entre elas for inferior a uma vez a cada 3 ou 4 dias.[71] Esses achados limitaram o uso do óxido nitroso como agente analgésico de uso prolongado e em procedimentos que devem ser repetidos frequentemente, tais como o desbridamento de queimaduras.

A inibição da síntese de metionina pelo óxido nitroso tem sido associada a um maior risco de isquemia miocárdica em pacientes submetidos a cirurgia vascular.[4] Pacientes em risco especial incluem aqueles com mutações genéticas que causam deficiência na atividade da 5,10-metilenotetraidrofolato redutase.[70] Essa enzima gera o 5-metiltetraidrofolato necessário para a síntese de metionina; sua deficiência potencializa o bloqueio da via causado pelo óxido nitroso. O pré-tratamento com suplementos de vitamina B por uma semana antes da anestesia pode prevenir a hiperomocisteinemia, que se acredita ser a causa desses efeitos adversos.

Similar a outros fármacos que alteram o humor, o óxido nitroso pode ser utilizado de forma abusiva por indivíduos que têm acesso ao fármaco, incluindo membros da profissão odontológica. Esse abuso está associado a alterações mieloneuropáticas indicativas de uma síndrome anemia perniciosa-símile: dormência e parestesia, fraqueza e incoordenação muscular, reflexos medulares alterados, impotência e sensações de pontadas por flexão do pescoço (sinal de Lhermitte).[62]

Foi demonstrado que o óxido nitroso inibe a liberação do hormônio liberador do hormônio luteinizante pelo hipotálamo, o que teoricamente pode prejudicar a fertilidade.[59,60] Também foi proposto que os efeitos simpatomiméticos do óxido nitroso causem toxicidade reprodutiva potencial, levando a vasoconstrição e diminuição do fluxo sanguíneo uterino.[36,68] Contudo, o uso clínico em gestantes aparentemente não aumenta o risco ao feto mais do que outras formas aceitáveis de controle da dor.[23,67] A exposição de longo prazo tem sido fortemente envolvida em outras anormalidades reprodutivas, tais como aborto espontâneo[19] e diminuição da fertilidade,[79] mas esses efeitos não foram comprovados em estudos prospectivos controlados.

A possibilidade de que a exposição de longo prazo a concentrações mínimas de óxido nitroso seja um perigo para a saúde aos profissionais dentistas e auxiliares é discutida no Capítulo 17.[19] Um relato recente de que concentrações inaladas tão pequenas quanto 50 ppm durante um intervalo de 2 horas tenham causado deficiências em tarefas audiovisuais[12] não foi reproduzido.[21,89] No entanto, esse achado estimulou o National Institute for Occupational Safety and Health a recomendar 25 ppm como limite de exposição máxima por administração anestésica para todos os profissionais na área da saúde. Esse nível pode não ser alcançado com alguns sistemas de exaustão existentes,[100] o que faz com que outras medidas (p. ex., utilização de diques de borracha, utilização de sucção de alta velocidade, limitação de verbalização pelo paciente) devam ser usadas para minimizar o escapamento de gás na sala. Conforme discutido no Capítulo 17, a questão do controle do gás anestésico desperdiçado no local de trabalho continua em evolução.

Usos terapêuticos

O óxido nitroso é um anestésico inalatório amplamente utilizado e continua a desempenhar uma função importante na anestesia médica e odontológica.[i] É valioso na redução da concentração dos anestésicos voláteis durante anestesia inalatória e como compo-

[i]Nota da Revisão Científica: O uso de sedação consciente com óxido nitroso no Brasil tem sofrido marchas e contramarchas ao longo de vários anos. Após apreciação da Procuradoria Jurídica, a resolução CFO-51 de 30 de abril de 2004 do Conselho Federal de Odontologia (publicada no *Diário Oficial da União* em 30-04-2004) regulamenta e disciplina a utilização da técnica de analgesia inalatória em Odontologia no Brasil (ver em http://cfo.tempsite.ws/servicos-e-consultas/servicos-e-consultas/ato-normativo/?id=902). Entretanto, o assunto não é pacífico. Após consulta pública feita ao Cremesp sobre o Projeto de Portaria do Centro de Vigilância Sanitária da Coordenadoria dos Institutos de Pesquisa da Secretaria de Estado da Saúde, que trata da regulamentação do uso do anestésico inalatório óxido nitroso em Odontologia no Estado de São Paulo (*D.O.E.*, Poder Executivo, Seção I, São Paulo, 114[40], de 2 de março de 2004), em junho de 2004 o Cremesp divulgou parecer da Câmara Técnica de Anestesiologia recomendando que, para aprovação da Portaria, alguns itens deveriam ser observados (p. ex., presença, durante o ato cirúrgico, de outro profissional – dentista ou médico – habilitado em sedação consciente com óxido nitroso). (Ver em http://www.comercialmedica.com.br/bco_dados/newletter/Monitoriza%C3%A7%C3%A3o/index.htm).

nente da "anestesia balanceada".* Historicamente, o óxido nitroso foi primeiramente usado em cirurgia odontológica, mas com o advento dos anestésicos locais ele foi substituído como fármaco de escolha para fornecer controle da dor suficiente para a maioria dos procedimentos odontológicos. Desde o final dos anos 1950 houve um aumento no uso do óxido nitroso, não para fornecer anestesia dentária, mas para alívio da ansiedade em forma de sedação mínima a moderada. Nessa função, ele é frequentemente o agente de primeira escolha. Sua aplicação terapêutica na odontologia é descrita no Capítulo 48. Por outro lado, seu uso para anestesia geral na medicina está declinando devido ao aumento da confiança na anestesia intravenosa além das preocupações em relação à exposição ocupacional ao gás. Nesse caso, torna-se significativo o potencial do óxido nitroso de aumentar as concentrações de homocisteína e o risco de trombose vascular pós-operatória, isquemia do miocárdio e infarto.

Éter

O éter (éter dietílico) foi o anestésico volátil mais largamente usado no século seguinte à primeira demonstração bem-sucedida de anestesia geral em 1846. Como descrito no Capítulo 17, os efeitos sequenciais da inalação de éter foram a base dos estágios da anestesia de Guedel. O éter foi substituído por agentes inalatórios mais novos e é raramente usado como anestésico geral na América do Norte; a breve descrição a seguir deve-se à sua importância histórica.

O éter é um líquido inflamável, explosivo e irritante, de odor pungente. Essa última propriedade, combinada com o coeficiente de partição sangue/gás de 12,1, torna seu período de indução e recuperação lento e desagradável. As vantagens do éter são sua capacidade de produzir boa analgesia e relaxamento muscular e de manter a respiração e a circulação, sua relativa não sensibilização do miocárdio e ausência de toxicidade orgânica, além da facilidade de administração. As principais desvantagens do fármaco são sua inflamabilidade e potencial explosivo, indução lenta, recuperação lenta, irritação das vias aéreas superiores causando secreção mucosa copiosa e propriedades eméticas significativas.

**Anestesia balanceada* é uma expressão usada para descrever um conceito no qual são utilizadas combinações de fármacos para produzir anestesia geral, sendo cada fármaco escolhido para um efeito específico. Nesse contexto, os seguintes fármacos podem ser selecionados: óxido nitroso por suas ações analgésicas e anestésicas, um benzodiazepínico para amnésia, um bloqueador neuromuscular para relaxamento muscular e um opioide para analgesia adicional e estabilidade hemodinâmica.

Halotano

O halotano foi um dos anestésicos mais amplamente utilizados após sua introdução na anestesia clínica em 1956 no Reino Unido e em 1958 nos Estados Unidos. Seu uso em países desenvolvidos diminuiu acentuadamente com a introdução de agentes voláteis mais novos; o halotano não é mais comercializado nos Estados Unidos. Entretanto, o halotano é o único anestésico volátil reconhecido pela Organização Mundial de Saúde como um medicamento essencial, e permanece como padrão para comparação com outros anestésicos inalatórios.

Propriedades físicas e químicas

O halotano é um hidrocarboneto halogenado; não é inflamável; tem um odor caracteristicamente doce e é disponível em recipientes de vidro marrom com adição de timol para manter a estabilidade química. Suas propriedades físicas e de solubilidade estão resumidas nas Tabelas 17-2 e 18-1.

Propriedades anestésicas

A Tabela 18-2 compara as propriedades farmacológicas do halotano com as de outros anestésicos inalatórios. Com uma CAM de 0,75%, o halotano é um anestésico geral potente que pode ser administrado com quantidades excessivas de oxigênio. Com seu coeficiente de partição sangue/gás de 2,5, o tempo de indução do halotano é mais rápido do que o de fármacos mais antigos como o éter, mas mais lento do que o óxido nitroso e os agentes voláteis mais recentes atualmente em uso. O halotano apresenta propriedades analgésicas insuficientes; em níveis de anestesia cirúrgica, um paciente inconsciente pode responder a um estímulo nociceptivo com aumento da atividade motora e alteração dos parâmetros autonômicos. Por essa razão, o halotano é mais frequentemente usado em combinação com óxido nitroso, ou um analgésico opioide, ou ambos. Como o halotano produz relaxamento muscular incompleto, ele também é frequentemente combinado com agentes bloqueadores neuromusculares.

TABELA **18-2**

Propriedades Farmacológicas dos Anestésicos Inalatórios

ATRIBUTO OU EFEITO	ÓXIDO NITROSO	HALOTANO	ISOFLURANO	DESFLURANO	SEVOFLURANO
Analgesia	Boa	Pouca	Moderada	Moderada	Moderada
Relaxamento muscular	Nenhum	Moderado	Bom	Bom	Moderado
Frequência cardíaca	Pode aumentar	Inalterada	Aumentada	Aumentada	Inalterada
Depressão do miocárdio	Leve	Acentuada	Moderada	Moderada	Moderada
Débito cardíaco	Inalterado	Diminuído	Inalterado	Inalterado	Diminuído
Resistência vascular	Inalterada	Levemente diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Pressão arterial	Inalterada	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Potencial arritmogênico	Nenhum	Alto	Baixo	Baixo	Baixo
Depressão respiratória	Leve	Moderada	Moderada a acentuada	Acentuada	Moderada a acentuada
Frequência respiratória	Levemente aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada	Aumentada
Volume corrente	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Diminuído	Diminuído
Brônquios	Nenhum efeito	Dilatação	Dilatação	Breve constrição	Dilatação
Irritação de vias aéreas	Nenhuma	Leve	Moderada	Acentuada	Leve
Atividade do EEG	Nenhum efeito	Deprimida	Deprimida	Deprimida	Deprimida
Função renal	Nenhum efeito	Diminuída	Diminuída	Diminuída	Diminuída
Biotransformação	0,004%	20—40%	0,2%	0,02%	2—5%
Hepatotoxicidade	Nenhuma	Relatada	Rara	Rara	Nenhuma

EEG, Eletroencefalograma.

Efeitos cardiovasculares. O halotano diminui a pressão arterial média, primariamente em consequência da diminuição do débito cardíaco, que é de 25% com uma CAM de 1 (Fig. 18-3). A diminuição no débito cardíaco é maior do que a observada com quantidades equipotentes de isoflurano. Como ocorre com outros anestésicos gerais voláteis, o halotano tem um efeito depressor dose-dependente direto e significativo sobre a contratilidade miocárdica e, em menor grau, sobre a musculatura lisa vascular.[81] O efeito inotrópico negativo é atribuído a diminuição no influxo de Ca^{2+} através dos canais lentos do sarcolema, diminuição no acúmulo de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático e diminuição da sensibilidade das proteínas contráteis ao Ca^{2+}.

O halotano exerce um efeito cronotrópico negativo direto no nó sinusal como resultado da atividade cardíaca simpática reduzida e predomínio vagal. Essa depressão leva a uma diminuição da frequência cardíaca e possivelmente ritmos juncionais. O halotano também deprime o reflexo barorreceptor e suprime o aumento esperado da frequência cardíaca causado pela hipotensão.[5] O halotano é um vasodilatador; a resistência vascular periférica sistêmica pode ser diminuída, especialmente em pacientes com tônus simpático alto (p. ex., pacientes com doença cardíaca congestiva ou hipertensão).

Não há estímulo ou descarga simpático-adrenal com o halotano, nem aumento de catecolaminas plasmáticas. Contudo, o halotano sensibiliza o miocárdio às catecolaminas, o que pode predispor a arritmias cardíacas,[7] efeito este que pode ser posteriormente potencializado pelo tiopental ou hipercapnia. Podem ocorrer arritmias em consequência da liberação de catecolaminas endógenas em resposta a uma $Paco_2$ elevada ou estresse cirúrgico, ou após a injeção de agentes vasopressores administrados para aumentar a pressão sanguínea. O uso de epinefrina como vasoconstritor em anestésicos locais e fios de retração gengival é de relevância direta para a Odontologia. Para administração submucosa, recomenda-se limitar a administração de epinefrina exógena a 1 µg/kg se o halotano estiver sendo usado com o tiopental, e 2 µg/kg se usado isoladamente.[18] A probabilidade de ocorrência desse evento adverso é reduzida evitando-se hipóxia, hipercapnia e anormalidades eletrolíticas.

Efeitos respiratórios. O halotano induz depressão respiratória de modo dose-dependente. Em níveis anestésicos leves, a respiração torna-se superficial e rápida, e a Pco_2 é mantida em uma concentração 25% acima do normal (Fig. 18-2). O volume corrente diminui. Assim como ocorre com todos os anestésicos inalatórios, a resposta ventilatória ao dióxido de carbono é diminuída, e frequentemente é necessária ventilação controlada nos planos mais profundos da anestesia. O halotano praticamente elimina o efeito estimulante respiratório da hipóxia em concentrações ≥0,1 CAM. O halotano é um broncodilatador eficaz, o que é benéfico em pacientes asmáticos.

Outros efeitos. O halotano deprime a taxa metabólica cerebral. A pressão intracraniana geralmente aumenta, assim como o fluxo sanguíneo cerebral. A produção do fluido cerebroespinal é diminuída, mas também diminui sua absorção. O halotano relaxa a musculatura lisa uterina. Ele também causa uma diminuição dose-dependente do fluxo sanguíneo renal e da filtração glomerular, que supostamente é paralela à diminuição do débito cardíaco.

Metabolismo. Uma porção significativa (≥20%) do halotano administrado é biotransformada no fígado, principalmente por oxidação pelo sistema microssômico citocromo P450 oxidase.[14,24] A redução representa 2% do metabolismo. Em contraste com outros anestésicos inalatórios, o metabolismo hepático é um contribuinte importante para a eliminação do halotano. Os metabólitos incluem ácido trifluoracético, que pode ser responsável pelos efeitos tóxicos no fígado (como descrito adiante), e Cl^- e Br^-.

Efeitos adversos

O halotano tem sido associado a hepatotoxicidade tardia, que pode se manifestar como uma de duas síndromes.[29,32] A primeira é uma forma leve, autolimitada, de disfunção hepática que pode

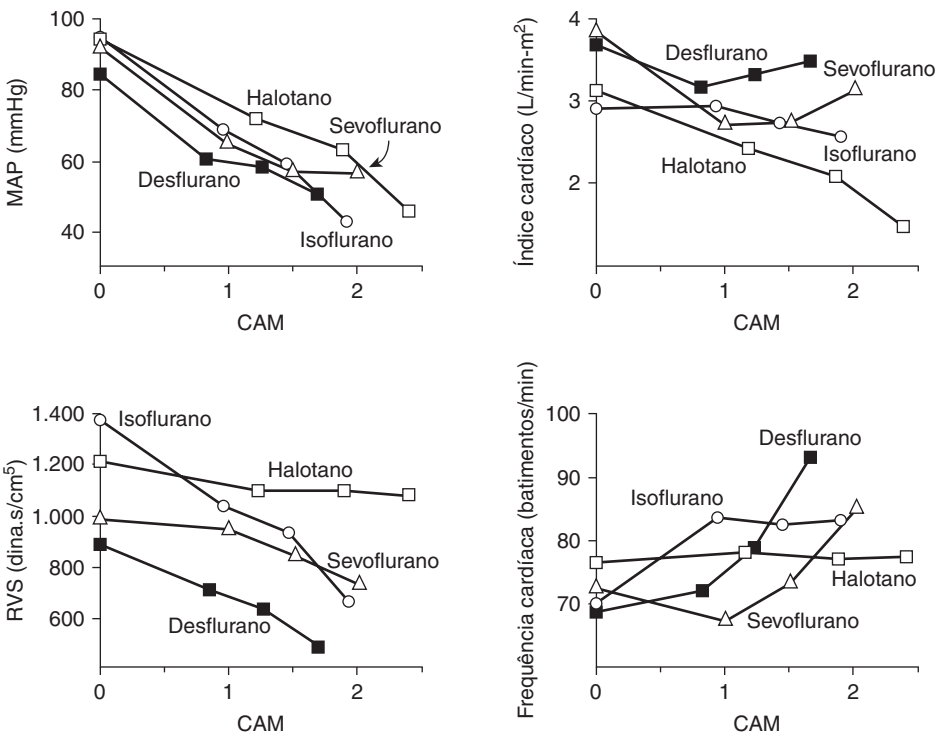


FIGURA **18-3** Efeitos cardiovasculares de anestésicos inalatórios em função da concentração alveolar mínima (*CAM*). *FC*, frequência cardíaca; *PAM*, pressão arterial média; *RVS*, resistência vascular sistêmica. (Adaptado de Malan TP Jr, DiNardo JA, Isner RJ, et al: Cardiovascular effects of sevoflurane compared with those of isoflurane in volunteers, *Anesthesiology* 83:918-928, 1995; e de Weiskopf RB, Cahalan MK, Eger EI II, et al: Cardiovascular actions of desflurane in normocarbic volunteers, *Anesth Analg* 73:143-156, 1991.)

ocorrer após uma exposição inicial e tem uma incidência de aproximadamente 20%. Esse distúrbio, geralmente reconhecido por um aumento das enzimas hepáticas no plasma, pode resultar de um efeito direto do fármaco ou seus metabólitos. Ele pode ser exacerbado por hipóxia hepática porque é fortemente associado a uma oxigenação deficiente dos hepatócitos por causa de doença hepática preexistente, hipoxemia ou fluxo sanguíneo hepático diminuído.

A segunda síndrome, conhecida como hepatite por halotano, é caracterizada pelo desenvolvimento de insuficiência hepática generalizada com alta taxa de mortalidade.[10] Esta última síndrome tem uma incidência de aproximadamente 1:10.000 em adultos (1:100.000 em crianças) e está associada a exposição repetida ao halotano. As características clínicas da hepatite por halotano incluem desconforto gastrintestinal, icterícia, febre, *rash* cutâneo, eosinofilia e autoanticorpos séricos.[5,77] Essa forma mais fulminante é causada por um mecanismo imunológico. O metabolismo oxidativo do halotano leva a um metabólito trifluoracetil haleto reativo. Esse metabólito induz alterações antigênicas nas proteínas hepáticas microssômicas, produzindo neoantígenos e subsequentes autoanticorpos. Devido a essa síndrome, o halotano é geralmente contraindicado em adultos, especialmente em indivíduos que já tenham sido previamente expostos ao halotano, ou em qualquer paciente, independentemente da idade, que tenha demonstrado sinais de toxicidade hepática durante exposição prévia ao halotano ou anestésicos relacionados.[32,78] O halotano também está contraindicado em qualquer cirurgia abdominal com probabilidade de diminuir a ventilação alveolar ou o fluxo sanguíneo hepático.

A hipertermia maligna é um efeito adverso raro da anestesia geral envolvendo o halotano, outros agentes anestésicos voláteis e o bloqueador neuromuscular suxametônio. Nos Estados Unidos, a incidência de hipertermia maligna é de 1:50.000 em adultos e 1:15.000 em crianças. Trata-se de um distúrbio genético de etiologia multifatorial. A maioria dos casos é associada a mutações no receptor rianodina (tipo 1), que forma um canal de Ca^{2+} no retículo sarcoplasmático e está envolvido na liberação de Ca^{2+} induzida por Ca^{2+}. A hipertermia maligna pode estar associada às seguintes morbidades: doença do *core* central;[ii] distrofia muscular de Duchenne; síndrome de King-Denborough; outras miopatias; e defeitos congênitos musculoesqueléticos, tais como fenda palatina, escoliose, pé torto congênito, ptose, estrabismo, criptorquidismo e hérnias congênitas.[11,92]

Uma crise aguda de hipertermia maligna é uma reação hipercatabólica que com frequência se manifesta inicialmente como rigidez do masseter ou rigidez muscular generalizada; outros sinais precoces incluem aumento do consumo de oxigênio e produção de dióxido de carbono, taquipneia e taquicardia. Instabilidade cardiovascular, arritmias cardíacas, alterações eletrolíticas e elevação da temperatura são outros sinais clássicos. A temperatura corporal, em geral não afetada precocemente em um ataque agudo, aumenta progressivamente para níveis alarmantes e às vezes fatais. A hipertermia é causada pela elevada produção de calor, associada a concentrações elevadas de Ca^{2+} no mioplasma e atividade hipermetabólica dos músculos esqueléticos.[41]

Uma vez diagnosticada a hipertermia, todos os agentes desencadeadores devem ser interrompidos e deve ser instituída ventilação com oxigênio a 100%. O dantroleno, um inibidor do transporte de Ca^{2+} (Cap. 10) deve ser administrado por via intravenosa o mais rápido possível porque esse fármaco é o tratamento definitivo, que pode salvar a vida.[40] O dantroleno deve ser administrado em bolo por via intravenosa na dose de 2 a 3 mg/kg e depois titulado conforme a condição clínica do paciente. A acidose metabólica e qualquer arritmia ou distúrbio eletrolítico presente devem ser tratados. O resfriamento na forma de soluções intravenosas frias, compressas de gelo sobre o paciente e lavagem das cavidades do corpo com água gelada devem ser realizados para aumentar a perda de calor e reduzir a temperatura corporal. O tratamento eficaz instituído rapidamente após pronto reconhecimento da hipertermia maligna reduziu sua taxa de mortalidade de 70% para menos de 10%.

Usos terapêuticos

O halotano foi um dos anestésicos gerais mais largamente utilizados nas duas décadas após sua introdução clínica. Embora seu uso tenha diminuído acentuadamente com a introdução de agentes inalatórios e intravenosos mais recentes, o halotano pode ainda ser considerado para indução de uma criança por inalação porque não tem odor forte e não é irritante para o trato respiratório. Seu principal defeito é a potencial hepatotoxicidade.

Isoflurano

Após sua liberação nos Estados Unidos em 1981, o isoflurano tornou-se o anestésico volátil mais amplamente usado. Trata-se de um isômero do enflurano, que era um metil-etil-éter halogenado introduzido em uso clínico nos Estados Unidos em 1972, mas desde então retirado de uso. O isoflurano combina as propriedades cardiovasculares desejáveis do enflurano com ausência de atividade convulsivante e menor depressão respiratória e metabolismo hepático. Embora os anestésicos voláteis mais novos e menos solúveis tenham invadido seu uso, o isoflurano é mais barato e permanece um anestésico útil em muitos casos.

Propriedades físicas e químicas

O coeficiente de partição sangue/gás de 1,4 do isoflurano resulta em um início de ação mais rápido em comparação com o halotano. O isoflurano é quimicamente estável, e comercializado em recipientes de vidro marrom. O vapor é pungente e irritante à respiração.

Propriedades anestésicas

O isoflurano pode ser considerado uma versão melhorada do halotano, porém menos potente (CAM de 1,15%). Teoricamente, a indução com o isoflurano deveria ser relativamente rápida, mas é limitada por seu odor pungente, o qual, caso se permita que a indução prossiga muito rapidamente, leva a respiração presa, laringospasmos e tosse. Esse problema é geralmente contornado pela indução do paciente com um agente intravenoso. O isoflurano é suficientemente potente para fornecer relaxamento muscular adequado para qualquer procedimento cirúrgico, mas em vez de empregar as altas concentrações do anestésico necessárias para assegurar relaxamento muscular, normalmente usam-se agentes bloqueadores neuromusculares. Assim como outros anestésicos inalatórios potentes, o isoflurano aumenta a ação dos fármacos bloqueadores neuromusculares não despolarizantes.

Efeitos cardiovasculares. Semelhante a todos os anestésicos voláteis, o isoflurano produz uma depressão dose-dependente da contratilidade do miocárdio, mas ela é consideravelmente menor do que a observada com o halotano. O isoflurano também causa vasodilatação coronariana, principalmente nas arteríolas distais (de resistência).[74] Embora esse efeito possa ser benéfico para o músculo cardíaco, também foi proposto que ele causa "roubo coronário"[iii] em pacientes com doença cardíaca isquêmica, uma situação na qual o fluxo sanguíneo é redistribuído dos tecidos do miocárdio por artérias ateroscleróticas para áreas com vasos coronários sadios. O roubo coronário se desenvolve somente quando a pressão de perfusão coronária diminui, sua ocorrência é mais provável com taquicardia excessiva, e muito provavelmente não é de grande preocupação com o isoflurano. O débito cardíaco é bem mantido com isoflurano (Fig. 18-3), mesmo que o volume sistólico esteja diminuído, em virtude de um aumento da frequência cardíaca, mostrando a maior preservação dos reflexos barorreceptores na vigência de isoflurano. As diminuições da pressão arterial são semelhantes às produzidas pelo halotano, contudo, devido ao maior efeito vasodilatador do isoflurano. Esse fármaco não sensibiliza significativamente o coração a arritmias; a dose injetável permitida de epinefrina durante anestesia com isoflurano é 3 vezes superior àquela com uso de halotano.

[ii]Nota da Revisão Científica: Uma das condições de hipotonia em recém-nascidos. Em biópsia do músculo o sinal patognomônico consiste em ausência de mitocôndrias na parte central ("*central core*") de muitas fibras musculares tipo 1. A doença é de herança dominante, localiza-se no cromossomo 19 e envolve o receptor 1 de rianodina.

[iii]Nota da Revisão Científica: Ou "Robin Hood invertido".

Efeitos respiratórios. A depressão respiratória é maior do que a com o halotano (Fig. 18-2) e se manifesta como uma diminuição da resposta ventilatória à hipercapnia com perda completa da sensibilidade à hipóxia. O isoflurano aumenta a frequência respiratória apenas até CAM de 1. A broncodilatação é similar ao halotano.

Outros efeitos. O isoflurano deprime o metabolismo cerebral de maneira similar ao halotano. Contudo, é um vasodilatador menos potente, não causa alteração apreciável na pressão do fluido cerebroespinal, nem afeta significativamente sua produção. Todos esses efeitos intracranianos são benéficos em neurocirurgia.

Metabolismo. Em contraste com o halotano, a biotransformação é bastante baixa (≤0,2%). Esse dado sugere que ele não é nefrotóxico nem hepatotóxico, uma conclusão reforçada por observações de que exposições repetidas e prolongadas ao isoflurano não causaram injúria hepatorrenal em animais. Sua biotransformação ocorre pela mesma via enzimática do halotano. Embora haja alguns poucos relatos de casos de necrose hepática após administração de isoflurano,[15,39] atualmente acredita-se que o isoflurano tem muito pouca probabilidade de ser responsável por hepatotoxicidade pós-operatória.[77]

Usos terapêuticos

O isoflurano é um fármaco adequado quando se deseja administrar um anestésico inalatório potente, exceto quando se considera a indução da anestesia com máscara. Em pacientes pediátricos, a indução com isoflurano tem maior probabilidade de provocar tosse, salivação e laringospasmo[69] do que com halotano. Esses efeitos podem ser prevenidos pela administração prévia de um agente indutor intravenoso. O isoflurano apresenta numerosas vantagens: é quimicamente estável, não inflamável e potente; a indução é rápida e o relaxamento muscular é adequado; não é arritmogênico ou tóxico para rins ou fígado. O isoflurano deprime os sistemas cardiovascular e respiratório. Ele também é contraindicado em pacientes com história de hipertermia maligna.

Desflurano

O desflurano, aprovado para uso clínico em 1992, é o primeiro agente anestésico volátil cujo coeficiente de partição sangue/gás (0,42) se compara de maneira favorável com o do óxido nitroso (0,47). As vantagens teóricas que o desflurano deveria apresentar em relação à indução e recuperação rápidas da anestesia são parcialmente compensadas pela tendência do fármaco de irritar as vias aéreas durante a indução. Entretanto, o desflurano é particularmente adequado para anestesia ambulatorial e é comumente usado para outras situações nas quais os anestésicos inalatórios estão indicados. Além disso, o maior custo do desflurano é contrabalanceado pela recuperação mais rápida do paciente.

Propriedades físicas e químicas

O desflurano é quimicamente muito similar ao isoflurano, tendo como única diferença a entrada de um flúor no lugar do átomo de cloro (Fig. 18-1). O desflurano mostra acentuada estabilidade química, possivelmente devido ao flúor adicional, que proporciona resistência à degradação em cal sodada e à biotransformação. O anestésico tem uma alta pressão de vapor de 664 mmHg a 20°C, torna-se um gás (pressão de vapor de 760 mmHg) a 23°C, e não é inflamável em concentrações inferiores a 17%. Sua baixa potência e alta volatilidade requerem uso de vaporizador aquecido para permitir a administração.[13]

Propriedades anestésicas

A baixa solubilidade do desflurano no sangue implica rapidez de início, recuperação e ajuste da profundidade anestésica, similar ao que é encontrado com o óxido nitroso.[31,102] Seu uso como agente indutor primário de rotina é impedido pela tendência a causar suspensão da respiração, tosse e laringospasmo durante a indução com máscara.

Com uma CAM de 6% (em adultos de meia-idade), o desflurano é menos potente do que os demais agentes voláteis. Contudo, seus efeitos fisiológicos são semelhantes aos induzidos pelo isoflurano. Ocorre redução da resistência vascular sistêmica, da pressão arterial média e do volume sistólico, mas o débito cardíaco é mantido por um aumento progressivo da frequência cardíaca.[97] Como mostrado na Figura 18-3, ocorrem aumentos perceptíveis na frequência cardíaca quando a concentração anestésica excede a CAM 1,25. De modo semelhante ao isoflurano, o desflurano teoricamente pode causar roubo coronário em pacientes cardíacos hipotensos.[30] Não há sensibilização significativa do miocárdio a catecolaminas. O desflurano causa uma diminuição dose-dependente do volume corrente e uma depressão significativa da ventilação por minuto, apesar do aumento na frequência respiratória. Assim como ocorre com outros éteres halogenados, a depressão respiratória é reduzida se o desflurano for usado com óxido nitroso para anestesia (Fig. 18-2).

O desflurano está contraindicado em pacientes suscetíveis à hipertermia maligna porque pode desencadear a síndrome em modelo animal de suíno e tem sido relacionado com a hipertermia maligna em condições clínicas. Como o desflurano é notável por apresentar mínima biotransformação, ele apresenta uma probabilidade muito pequena de causar hepatotoxicidade importante.[54]

Usos terapêuticos

Apesar de seu coeficiente de partição sangue/gás favorável, o desflurano não é indicado para indução de anestesia, especialmente em pacientes pediátricos e pacientes com doença cardíaca. Quando se atinge anestesia com outros agentes, o desflurano pode ser administrado para manutenção. O desflurano, então, permite um controle mais rápido da profundidade da anestesia do que outros agentes inalatórios e uma recuperação mais rápida, permitindo uma duração mais precisa da anestesia geral.

Sevoflurano

Primeiramente sintetizado nos Estados Unidos em 1968, o sevoflurano tornou-se largamente utilizado no Japão em 1990 e disponível para uso clínico nos Estados Unidos em 1995. O odor agradável, ausência de irritação das vias aéreas e início de ação rápido fazem do sevoflurano uma alternativa atraente ao halotano para indução anestésica com máscara em pediatria.[63]

Propriedades físicas e químicas

O sevoflurano é caracterizado pelo baixo coeficiente de partição sangue/gás (0,65) e estabilidade química sob condições normais de armazenamento. Uma desvantagem potencial é a reatividade do agente às substâncias químicas usadas como adsorventes do dióxido de carbono (p. ex., cal sodada).

Propriedades anestésicas

Como esperado, a baixa solubilidade do sevoflurano resulta em início de ação, recuperação e ajuste da profundidade da anestesia rápidos. Assim como outros agentes voláteis em uso, o sevoflurano é relativamente potente, com uma CAM de 2%. O sevoflurano sofre desfluoração oxidativa pela enzima hepática CYP2E1, a mesma que pode também ser em grande parte responsável pela degradação do isoflurano e do desflurano.[30] O grau de biotransformação é aproximadamente 2 a 3%, originando concentrações plasmáticas de F^- inorgânico similares àquelas previamente encontradas em pacientes com disfunção renal após anestesia com metoxiflurano. Entretanto, o F^- plasmático declina muito mais rapidamente com o sevoflurano, a ausência de metabolismo renal impede a formação excessiva de F^- nas células renais e não há evidência de nefrotoxicidade no ser humano.[20,37] Acredita-se que o sevoflurano não seja hepatotóxico porque ele não é degradado com geração do metabólito trifluoracetil haleto.

Os efeitos cardiovasculares induzidos pelo sevoflurano são intermediários entre os do halotano e isoflurano.[30,43] Na CAM de 1, o sevoflurano causa uma diminuição no débito cardíaco, resistência vascular periférica e pressão arterial. Nas CAM acima de 1, as diminuições progressivas na resistência vascular periférica e contratilidade do miocárdio são parcialmente compensadas pelo aumento na frequência cardíaca. O sevoflurano não sensibiliza de maneira significativa o miocárdio às catecolaminas. Há uma diminuição na ventilação alveolar semelhante à observada com o isoflurano.

Usos terapêuticos

O sevoflurano apresenta as vantagens de início de ação rápido, adequado controle da profundidade da anestesia e recuperação rápida, como observado previamente com o desflurano. Uma vantagem importante do sevoflurano sobre o desflurano é que ele é muito menos irritante para o trato respiratório, o que, associado à sua rápida indução e manutenção da frequência cardíaca, o torna adequado para indução da anestesia em crianças.[47,82] Uma desvantagem potencial é que ele se degrada em cal sodada dando origem ao composto A,[93,103] o que limita bastante seu uso potencial em sistemas de fluxo baixo com adsorventes de dióxido de carbono convencionais. Esse problema pode ser contornado evitando-se fluxos gasosos lentos (<2 L/min) ou utilizando-se adsorventes de dióxido de carbono específicos sem essa característica. Outra desvantagem quando usado em pacientes pediátricos é o potencial para causar delírio na recuperação.[63]

AGENTES INTRAVENOSOS

Os agentes intravenosos são amplamente usados em anestesiologia. Historicamente, sua função primária era como agentes de indução para a anestesia geral inalatória, para o que eles eram geralmente administrados em dose única. Atualmente, eles também têm sido comumente usados para manutenção na anestesia intravenosa total e para vários modos de sedação, como descrito no Capítulo 48. A anestesia intravenosa total teve sua popularidade aumentada devido a (1) introdução de fármacos que combinam redistribuição rápida com meia-vida de eliminação curta, (2) ausência do risco de hipertermia maligna associada aos anestésicos voláteis, e (3) preocupação contínua com a exposição ocupacional aos agentes inalatórios. Para essa técnica, os fármacos são idealmente administrados por infusão contínua, com bolos intermitentes conforme a necessidade de ajustes rápidos da profundidade anestésica.

A principal vantagem clínica dos agentes intravenosos é sua rápida distribuição aos grupos de tecidos ricos em vasos, que inclui o cérebro. (Uma vantagem adicional é a reduzida depressão cardiovascular.) A rápida captação para o SNC facilita um rápido início de ação. A alta lipossolubilidade desses fármacos permite uma indução rápida e suave. Para a maioria dos anestésicos intravenosos, o término do efeito depende em grande parte da redistribuição do fármaco para fora do cérebro. A inativação metabólica geralmente assume função mais proeminente quando o agente é administrado durante um período prolongado. Com exceção dos benzodiazepínicos e da dexmedetomidina, esses fármacos podem facilmente induzir anestesia, que então poderá ser mantida por agentes inalatórios ou infusão contínua do fármaco intravenoso. As propriedades ideais sugeridas de um fármaco anestésico intravenoso estão listadas no Quadro 18-2.[42,98]

Embora no passado os barbitúricos de ação curta e ultracurta tenham sido amplamente administrados para produzir todos os tipos de anestesia e sedação, fármacos de outras classes são atualmente usados com mais frequência. Esses agentes incluem várias combinações de fármacos ansiolíticos, opioides e anestésicos, como o propofol e a cetamina. A ação relativamente curta da maioria desses fármacos e sua relativa ausência de propriedades eméticas (exceto pelos opioides e cetamina) tornam seu uso especialmente adequado para sedação ou anestesia geral em odontologia. As características farmacológicas básicas de muitos agentes intravenosos são discutidas em outros capítulos deste livro, e o Capítulo 48 traz uma revisão mais completa de seu uso no controle do medo e da ansiedade no paciente odontológico.

Barbitúricos

Os barbitúricos de ação ultracurta foram os primeiros fármacos largamente adotados como anestésicos intravenosos. Muito do que se sabe sobre anestesia intravenosa foi desenvolvido através do seu uso. Os barbitúricos disponíveis para esse propósito incluem o tiopental e o metoexital. O uso de ambos os fármacos diminuiu acentuadamente desde a introdução do propofol, descrito mais adiante.

Tiopental

O tiopental, o análogo tiobarbitúrico do pentobarbital, é o barbitúrico intravenoso mais comumente usado em medicina e é o protótipo do grupo. Sua estrutura molecular aparece na Figura 18-1.

Propriedades físicas e químicas. O tiopental, um ácido fraco (pK_a 7,4), está disponível na forma de sal sódico. Quando reconstituído para injeção, a solução é tamponada a um pH de 10 a 11. Quando injetada, a alcalinidade é neutralizada, e aproximadamente metade do fármaco se converte no ácido livre altamente lipofílico. Devido à sua alta lipossolubilidade, os barbitúricos de ação ultracurta têm a capacidade de entrar em todos os tecidos após a injeção. A quantidade de fármaco que passa para um determinado tecido depende principalmente do fluxo sanguíneo regional. A maneira como essa propriedade influencia a captação tecidual está ilustrada na Figura 2-9. O grupo de tecidos ricos em vasos, que inclui o cérebro, recebe a maior proporção do débito cardíaco relativo à massa tecidual e atinge a maior concentração de tiopental. Posteriormente, com a redistribuição do agente para tecidos menos perfundidos, tais como músculos e depois gordura, ocorre um progressivo declínio nas concentrações sanguínea e cerebral. Com uma meia-vida de redistribuição de 4,6 a 8,5 minutos, a concentração de tiopental no SNC diminui do valor máximo em um minuto para menos de 10% em 30 minutos. O tiopental é biotransformado no fígado em produtos inativos; somente 1% é eliminado inalterado pelo rim. A meia-vida metabólica média em adultos é 11,6 horas, mas pode exceder 24 horas em pacientes obesos e em grávidas no final da gestação.[48] O tiopental liga-se em aproximadamente 80% a proteínas plasmáticas.

QUADRO **18-2**

Características de um Agente Anestésico Intravenoso Ideal

PROPRIEDADES FÍSICAS	PROPRIEDADES FARMACOCINÉTICAS	PROPRIEDADES FARMACODINÂMICAS
Solúvel em água	Rápido início de ação	Indução de anestesia confiável
Estável em solução	Possibilidade de titulação	Ansiolítico em doses subanestésicas
Estável à exposição à luz	Duração de efeito previsível	Analgésico em doses subanestésicas
Ausência de dor durante a injeção	Curta duração de efeito	Amnésico em doses subanestésicas
Sem irritação local	Meia-vida de eliminação curta	Antinauseoso em doses subanestésicas
Período de validade longo	Recuperação rápida	Efeitos respiratórios mínimos
	Biotransformação rápida	Efeitos cardiovasculares mínimos
	Metabólitos inativos	Sem efeitos sobre outros sistemas
	Metabólitos não tóxicos	Alto índice terapêutico
		Pequena variação interindividual
		Sem alergias

Propriedades anestésicas. O tiopental é primariamente um agente de indução, embora também possa ser usado para manutenção em procedimentos cirúrgicos breves, ou no tratamento de convulsões ou pressão intracraniana elevada. A indução é rápida e suave, com o paciente perdendo a consciência em segundos após a injeção intravenosa rápida em bolo. Contudo, a indução é realizada em geral pela administração do fármaco durante um período de 30 segundos, após o que se inicia a anestesia inalatória. Após uma dose única, o paciente retoma a consciência em 10 a 20 minutos. Doses repetidas necessárias para prolongar a anestesia podem causar efeitos cumulativos e um período de recuperação prolongado (Fig. 2-18).

Efeitos Cardiovasculares. As doses para indução em um paciente normovolêmico causam redução da pressão arterial em 10 a 20 mmHg, seguida de aumento reflexo na frequência cardíaca de 15 a 20 batimentos por minuto. A dilatação venosa seletiva é em grande parte responsável pela hipotensão; a resistência periférica total permanece inalterada, e a depressão do miocárdio é modesta. Após altas doses, há um efeito depressor mais acentuado sobre o sistema cardiovascular, o que reduz a pressão arterial e pode alterar o padrão de redistribuição do fármaco. Em pacientes hipovolêmicos ou sépticos podem ocorrer hipotensão profunda e insuficiência cardíaca durante a indução da anestesia. Cuidados especiais devem ser tomados com pacientes idosos, de modo a evitar colapso cardiovascular. No transoperatório, a frequência cardíaca e a pressão arterial podem aumentar em consequência de estímulos dolorosos, parcialmente porque os barbitúricos são hiperalgesiantes. O tiopental não é inerentemente arritmogênico.

Efeitos Respiratórios. A depressão respiratória ocorre de maneira dose-dependente e é responsável pelos efeitos tóxicos mais importantes dos barbitúricos. O volume corrente diminui, a frequência respiratória é geralmente deprimida e os pacientes tornam-se predispostos a apneia, especialmente quando outros depressores respiratórios são coadministrados. Podem desenvolver-se tosse, laringospasmo e broncospasmo em consequência da irritação pela manipulação prematura da via aérea ou inserção de um tubo endotraqueal. A liberação de histamina e a sensibilidade aumentada da faringe a estímulos podem contribuir para esses efeitos adversos, embora os barbitúricos sejam considerados seguros em pacientes com asma.

Outros Efeitos. O tiopental é hiperalgesiante em doses subanestésicas e pode necessitar do uso concomitante de um analgésico. Em consequência da redução na pressão arterial média, o fluxo sanguíneo cerebral diminui. A taxa metabólica cerebral e a pressão intracraniana também diminuem. O tiopental é anticonvulsivante.

Usos terapêuticos. As doses de indução usuais são aproximadamente 4 mg/kg em adultos e 6 mg/kg em crianças. Dado que o tiopental é irritante aos tecidos, deve-se cuidar para evitar injeção intra-arterial ou extravasamento, que podem resultar em necrose tecidual. Esse efeito é devido à alta alcalinidade da solução e à natureza química do fármaco. A injeção intra-arterial pode causar vasospasmo intenso. Assim como ocorre com todos os barbitúricos, o tiopental está contraindicado em pacientes com certas formas de porfiria (os tipos aguda intermitente, variegata e coproporfiria hereditária).[51] O fármaco deve ser usado com cautela em pacientes idosos e em pacientes com asma aguda, insuficiência cardíaca congestiva e estados de choque. Embora o tiopental seja capaz de induzir a síntese de diversas enzimas microssômicas importantes, é improvável que uma dose única de indução provoque interações medicamentosas clinicamente significativas.

Metoexital

O metoexital (um barbitúrico metilado) é usado menos comumente do que o tiopental para a indução de anestesia geral em cirurgia médica, mas tem sido mais amplamente usado para anestesia odontológica. Os 2 fármacos são semelhantes exceto que o metoexital é 2,5 vezes mais potente, apresenta meias-vidas de distribuição e eliminação mais curtas, e menor duração de ação. O tempo de sono após dose única é 5 a 7 minutos, e a meia-vida de eliminação média é 3,9 horas. O metoexital é biotransformado no fígado, com uma taxa de depuração (*clearance*) 3 vezes maior do que a do tiopental.[48] Fenômenos excitatórios, tais como soluços, movimentos espontâneos e convulsões, ocorrem com mais frequência do que com outros barbitúricos usados clinicamente. Esses fenômenos excitatórios representam a principal desvantagem do metoexital. O fármaco não induz a liberação de histamina. Embora tenha maior probabilidade do que o tiopental de causar dor durante injeção intravenosa, o metoexital na concentração de 1% é muito menos lesivo após injeção intra-arterial ou extravasamento para tecidos locais. Em comparação com o tiopental, sua principal vantagem é a recuperação rápida e efeito cumulativo menor, tornando-o mais adequado para procedimentos em pacientes ambulatoriais. O metoexital também é muito mais estável quando reconstituído com água estéril; uma solução a 1% pode ser armazenada à temperatura ambiente e usada durante 6 semanas (*versus* uma semana para o tiopental mantido refrigerado). No entanto, os fabricantes recomendam que o fármaco reconstituído não utilizado seja descartado após 24 horas para evitar a preocupação de perda de esterilidade.

Propofol

O propofol (2,6-diisopropilfenol) não se relaciona com nenhum outro anestésico geral. Sua estrutura é ilustrada na Figura 18-1. O propofol é formulado em uma emulsão óleo-em-água contendo óleo de soja, glicerol e lecitina de ovo.

Propriedades anestésicas. Clinicamente, as propriedades farmacocinéticas do propofol incluem início de ação rápido; meia-vida de distribuição inicial de 1 a 8 minutos, que resulta em duração de ação extremamente curta; e uma meia-vida de eliminação terminal relatada de apenas 2 horas. É extensamente conjugado no fígado a metabólitos glicuronídeo e sulfato; menos de 0,3% de uma dose administrada aparece na urina como fármaco inalterado. A grande ligação do propofol a proteínas teciduais e plasmáticas (98%) contribui em parte para um enorme volume de distribuição em estado de equilíbrio, de 2 a 12 L/kg.[90] O depuração do propofol é maior que o fluxo sanguíneo hepático, significando que a captação tecidual continuada e o metabolismo extra-hepático são fatores na sua remoção do sangue.[85] Após uma infusão contínua de 10 dias de propofol que produz saturação tecidual, o volume de distribuição atinge 60 L/kg com uma meia-vida metabólica de 1 a 3 dias. Após administração em bolo, as concentrações plasmáticas de propofol e tiopental são inicialmente similares, mas a seguir o propofol desaparece da corrente sanguínea mais rapidamente.[90]

Efeitos Cardiovasculares. O propofol pode causar diminuição média de 20 a 30% da pressão arterial, sem provocar aumento reflexo na frequência cardíaca. Esse achado pode ser atribuído à capacidade do fármaco de diminuir a contratilidade miocárdica, dilatar a vascularização periférica, deprimir a atividade barorreflexa e possivelmente inibir o sistema nervoso simpático.[84] Os efeitos sobre o débito cardíaco variam, dependendo da $PaCO_2$. Clinicamente, esses efeitos hemodinâmicos são transitórios e raramente requerem correção farmacológica.[49] Os efeitos cardiovasculares são bem tolerados em pacientes sadios, mas pode surgir hipotensão significativa em pacientes mais idosos, pacientes hipovolêmicos ou com reserva cardíaca limitada.[90]

Efeitos Respiratórios. A apneia é o efeito respiratório mais significativo do propofol, com uma incidência relatada variando de 22 a 45% após uma dose de indução. Outros efeitos respiratórios incluem redução da sensibilidade ao dióxido de carbono, depressão dos reflexos laríngeos e diminuição da capacidade residual funcional. O propofol não libera histamina e geralmente é seguro para uso em pacientes asmáticos.

Outros Efeitos. No cérebro, o propofol diminui o fluxo sanguíneo, a taxa metabólica e o consumo de oxigênio, e reduz a pressão intracraniana. Embora se acredite que o propofol tenha propriedades anticonvulsivantes,[6] há relatos de crises grande mal, opis-

tótono (espasmo dos músculos do dorso causando arqueamento das costas e hiperextensão do pescoço) e atividade muscular incomum.[34,83] O fármaco deve ser administrado com precaução em pacientes epilépticos. A reação adversa mais comum do propofol é dor durante a injeção, que é observada mais frequentemente quando administrado nas pequenas veias do dorso da mão. A incidência de dor pode ser reduzida utilizando-se veias maiores (p. ex., as veias antecubitais), diluindo o fármaco no acesso intravenoso de fluxo rápido, ou misturando o fármaco com lidocaína. O propofol está associado a menor incidência de náuseas e vômitos pós-operatórios em comparação com os anestésicos inalatórios, e em baixas doses apresenta propriedades antieméticas.[90] O propofol pode apresentar propriedades antipruriginosas.[6] Não há efeito analgésico.

Usos terapêuticos. A principal vantagem do propofol é a recuperação extremamente rápida do paciente.[2] Além da indução, o propofol pode ser usado para manutenção da anestesia geral ou para sedação intravenosa. A dose para indução é 2 a 2,5 mg/kg. Para anestesia intravenosa total, recomenda-se uma taxa de infusão de manutenção de 50 a 300 $\mu g/kg.min^{-1}$, dependendo da idade e do estado do paciente. Caso utilizado isoladamente, uma dose de 25 a 75 $\mu g/kg.min^{-1}$ deve manter sedação moderada em adultos sadios após uma infusão inicial de 100 a 150 $\mu g/kg.min^{-1}$ durante 3 a 5 minutos. As doses devem ser reduzidas em pacientes idosos, debilitados, ou quando o propofol for usado juntamente com outros depressores do SNC. Uma história de alergia a qualquer componente da emulsão (p. ex., soja) potencialmente contraindica o uso do propofol. Como o veículo de soja é um excelente meio de cultura bacteriana, a administração de propofol deve ser feita em condições rigidamente antissépticas, e qualquer porção não utilizada deve ser descartada após 6 horas.

A infusão de propofol é também usada em longo prazo em unidades de tratamento intensivo para proporcionar sedação. Uma rara síndrome foi descrita quando o propofol é administrado em altas doses (>4 $mg/kg.h^{-1}$) por longos períodos (≥48 horas). Essa "síndrome da infusão do propofol" potencialmente fatal envolve somente pacientes criticamente enfermos,[52] principalmente crianças.[8] As principais características dessa síndrome incluem acidose, bradiarritmia e rabdomiólise da musculatura esquelética e cardíaca, sinais que se parecem com as miopatias mitocondriais.[99] O uso do propofol em doses mais baixas ou períodos mais curtos não tem sido associado a esses eventos.

Cetamina

A cetamina, um parente da droga psicodélica fenciclidina (PCP, "pó de anjo")[iv], produz um estado particular conhecido como anestesia dissociativa, que é caracterizada por analgesia profunda, amnésia e catalepsia.[98] Esse estado excitatório é bastante diferente daquele observado após a administração dos outros agentes anestésicos gerais discutidos anteriormente. Sugeriu-se que esse estado dissociativo seja resultado de uma dissociação funcional e eletrofisiológica entre os sistemas límbico e talamoneocortical. Nesse estado, acredita-se que o cérebro não consegue realizar corretamente a transdução dos impulsos aferentes devido à interrupção nas comunicações normais entre o córtex sensitivo e as áreas de associação. A estrutura molecular da cetamina aparece na Figura 18-1.

A cetamina é um antagonista da classe N-metil-D-aspartato (NMDA) de receptores de glutamato, fato que é em grande parte responsável por seus efeitos anestésicos e comportamentais.[57] A inibição de receptores NMDA produz catalepsia, o que é consistente com o efeito da administração de cetamina. Esse fármaco também produz analgesia profunda, que parece ser pelo menos parcialmente mediada por receptores opioides μ, além da ligação ao seu sítio específico no receptor NMDA.[88]

Propriedades anestésicas. O início de ação e a concentração plasmática máxima ocorrem dentro de 1 minuto após administração intravenosa, 5 a 15 minutos após injeção intramuscular, e 30 minutos após ingestão oral. A meia-vida de distribuição varia de 11 a 16 minutos, e a meia-vida de eliminação é de 2 a 3 horas. A cetamina é altamente lipossolúvel, e a ligação a proteínas plasmáticas é modesta (12%), o que facilita a transferência rápida através da barreira hematencefálica. A duração da anestesia é aproximadamente 5 a 10 minutos após uma infusão intravenosa em bolo e 10 a 20 minutos após injeção intramuscular. O estado dissociativo assemelha-se à catalepsia, na qual os olhos podem permanecer abertos com nistagmo lento e reflexos córneos e pupilares intactos. A maioria dos reflexos protetores **é** mantida. Podem estar presentes vários graus de hipertonicidade da musculatura esquelética, juntamente com movimentos da musculatura esquelética não propositais que são independentes da estimulação cirúrgica.

Efeitos Cardiovasculares. A cetamina difere da maioria dos agentes anestésicos pelo fato de que, em um paciente normal, ela estimula o sistema cardiovascular, produzindo aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e da pressão arterial.[42] Não se conhece o mecanismo desse efeito, pois a cetamina pode deprimir a contratilidade miocárdica diretamente e aumentar a ventilação. A estimulação simpática central provocada pela cetamina e sua capacidade de inibir a recaptura de catecolaminas geralmente sobrepujam o inotropismo negativo.[65] Sua capacidade de manter a pressão arterial é útil em pacientes hipovolêmicos e pacientes em choque cardiogênico.

Deve-se ter cautela quando a cetamina é administrada em pacientes criticamente doentes ou pacientes que apresentem simpatectomia induzida por trauma ou agentes químicos, casos em que ela pode levar a depressão do miocárdio e colapso cardiovascular. A cetamina aumenta a resistência vascular pulmonar e pode exacerbar a hipertensão pulmonar ou o *cor pulmonale*[v]. Os efeitos estimulantes simpatomiméticos e cardiovasculares contraindicam o uso da cetamina em pacientes em que deve evitar-se uma elevação da pressão arterial ou da frequência cardíaca, por exemplo em pacientes com acidente vascular cerebral, hipertensão significativa ou doença cardíaca isquêmica avançada.

Efeitos Respiratórios. Comparada com outros agentes anestésicos, a cetamina parece ser exclusiva em sua capacidade de manter a capacidade residual funcional durante a indução da anestesia,[87] diminuindo a possibilidade de hipoxemia transoperatória.[38] Durante a anestesia com cetamina em pacientes com respiração espontânea, o volume-minuto respiratório pode ser mantido no mesmo nível do estado consciente.[95] As respostas ventilatórias à hipercapnia e os reflexos das vias aéreas parecem manter-se preservados. A cetamina apresenta outros efeitos benéficos sobre o aparelho respiratório, incluindo aumento da complacência pulmonar e diminuição da resistência das vias aéreas. A cetamina é segura para pacientes asmáticos porque causa broncodilatação e não induz liberação de histamina. Contudo, a cetamina é um potente estimulante das secreções salivares e traqueobrônquicas, razão pela qual frequentemente são administrados fármacos antimuscarínicos em conjunto.

Outros Efeitos. Em doses inferiores às utilizadas para induzir anestesia geral, a cetamina pode produzir sedação, analgesia e amnésia. Foi registrada atividade excitatória no tálamo e sistema límbico, sem evidência clínica de atividade convulsiva. Essa atividade elétrica não parece se disseminar para o córtex, tendo sido demonstrado que a cetamina apresenta propriedades anticonvulsivantes.[78] O fármaco dilata acentuadamente os vasos sanguíneos cerebrais, aumentando o fluxo sanguíneo cerebral em 60 a 80%, o que aumenta a pressão intracraniana em portadores de comprometimento da complacência intracraniana.

Fenômenos emergentes durante a recuperação têm sido os efeitos adversos mais frequentemente relatados da cetamina. Essas reações, ocorrendo em menos de 5% dos pacientes em alguns estudos e em mais de 30% dos pacientes em outros, incluem uma sensação de flutuação, sonhos vívidos, alucinações e delírio. A incidência tem relação com a dose e a velocidade de administração do fármaco e é reduzida pela administração concomitante de

[iv]Nota da Revisão Científica: PCP é o acrônimo inglês do nome químico da fenciclidina, phenylcyclohexylpiperidine.

[v]Nota da Revisão Científica: *Cor pulmonale* é uma forma de insuficiência cardíaca, em que há diminuição da capacidade de funcionamento das câmaras direitas do coração, por doença pulmonar.

benzodiazepínicos.[58] A frequência de delírio durante a recuperação é menor em crianças do que em adultos.

Usos terapêuticos. A cetamina pode ser administrada por via intravenosa, intramuscular, oral e retal. A indução da anestesia pode ser alcançada tipicamente com uma dose intravenosa de 1 a 2 mg/kg ou por via intramuscular em uma dose de 4 a 6 mg/kg. A injeção intramuscular pode ser necessária quando o paciente é incapaz de cooperar. A anestesia pode ser mantida por injeções repetidas ou pelo uso de infusão contínua na dose de 15 a 90 μg/kg.min^{-1}. Doses ou velocidades de infusão menores são úteis para sedação e analgesia. A cetamina é segura para uso em pacientes com hipertermia maligna, embora possa induzir alguns sinais (p. ex., rigidez muscular, taquicardia) que imitam os estágios iniciais de uma crise. A cetamina é geralmente administrada com fármacos como o midazolam ou o propofol para reduzir a incidência de efeitos excitatórios desagradáveis.

Etomidato

O etomidato, um derivado imidazólico carboxilado, não tem relação química ou farmacológica com outros anestésicos intravenosos. Seu perfil farmacocinético, contudo, é similar ao do tiopental. O início da anestesia é rápido, e a duração de ação após doses convencionais é curta.

Acredita-se que o etomidato module a ação do neurotransmissor ácido γ-aminobutírico (GABA) nos receptores $GABA_A$, onde aumenta a amplitude e a duração das correntes inibitórias. Comparado com o tiopental, o etomidato apresenta a vantagem de causar somente uma leve depressão respiratória e poucos efeitos sobre o sistema cardiovascular. As doses de indução de 0,3 mg/kg produzem uma leve diminuição (15%) da resistência periférica total, que se reflete em reduções semelhantes do débito cardíaco e do consumo de oxigênio pelo miocárdio; o fluxo sanguíneo coronariano aumenta moderadamente. Apesar de caracterizado por sua estabilidade cardiovascular, diversas deficiências significativas limitam o uso do etomidato. O fármaco inibe a síntese de adrenocorticosteroides após administração prolongada; causa dor intensa durante a injeção em até 50% dos pacientes; e está associado a alta incidência de náuseas e vômitos, tromboflebite, movimentos mioclônicos involuntários, hipertonicidade e soluços. Esses eventos adversos fizeram com que a aplicação clínica do etomidato para anestesia geral ficasse restrita apenas ao pequeno grupo de pacientes para os quais é necessária a estabilidade cardiovascular oferecida pelo fármaco.

Dexmedetomidina

A descoberta casual de que a clonidina, um agonista α_2-adrenérgico usado no tratamento da hipertensão (Caps. 6 e 28), reduz significativamente a CAM de anestésicos inalatórios e produz analgesia significativa independentemente do sistema opioide gerou tentativas de desenvolver congêneres para uso como sedativos e coadjuvantes anestésicos. O primeiro resultado bem-sucedido desse esforço foi a dexmedetomidina, aprovada pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) em 1999 para a sedação de pacientes inicialmente intubados e ventilados mecanicamente em unidades de tratamento intensivo. A administração geralmente se inicia com uma infusão "de ataque" de 1 μg/kg durante os primeiros 10 minutos, seguida de infusão de manutenção de 0,2 a 0,7 μg/kg.h^{-1}. Em 2008, a dexmedetomidina foi aprovada para sedação pré- e transoperatória de pacientes não intubados.

Estruturalmente semelhante ao etomidato (Fig. 18-1), a dexmedetomidina é aproximadamente sete vezes mais seletiva do que a clonidina para o receptor α_2-adrenérgico. A estimulação do receptor subtipo α_{2A}-adrenérgico no núcleo do trato solitário e no *locus ceruleus* do tronco cerebral reduz o efluxo (*output*) simpático e produz sedação. De maneira similar, a liberação de neurotransmissores excitatórios por axônios aferentes nociceptivos no corno posterior da medula é inibida, reduzindo a dor. A ativação dos receptores α_{2A}-adrenérgicos pela dexmedetomidina facilita o efluxo de K^+ através dos canais de K^+ retificadores de entrada , deprime uma corrente de despolarização lenta denominada *Ih*, e inibe os canais de Ca^{2+} controlados por voltagem em neurônios afetados.[16,86]

A dexmedetomidina tem várias vantagens farmacocinéticas sobre a clonidina. Após injeção em bolo, a dexmedetomidina mostra uma meia-vida de distribuição de aproximadamente 6 minutos (*versus* 11 minutos para a clonidina) e uma meia-vida de eliminação de 2 horas (*versus* 9 horas para a clonidina). O fármaco é completamente biotransformado no fígado em metabólitos inativos, a maioria dos quais são eliminados na urina. Existe uma variação significativa nas meias-vidas em relação ao contexto, com valores variando de 4 minutos após uma infusão de 10 minutos até 4 horas após uma infusão de 8 horas.

Clinicamente, a dexmedetomidina é notável por sua capacidade de produzir um sono natural, do qual o paciente pode ser facilmente acordado. A sedação é caracterizada por efeito ansiolítico, analgesia profunda, atenuação das respostas cardiovasculares ao estresse e ausência de depressão respiratória. Embora em função da estimulação dos receptores α_2 vasculares a injeção intravenosa inicialmente possa causar um aumento transitório da resistência vascular periférica e da pressão arterial, a resposta subsequente é redução de pressão arterial e frequência cardíaca em resposta aos efeitos simpatolítico e de estímulo vagal mediados centralmente. As respostas cardiovasculares são minimizadas pela infusão lenta de baixas doses. Os efeitos colaterais mais comuns da dexmedetomidina em doses aprovadas são hipotensão, bradicardia e xerostomia. Grandes doses acidentais podem produzir vasoconstrição significativa, bradicardia profunda e diminuição do débito cardíaco, com possibilidade de subsequente colapso cardiovascular. O potencial de transtornos cardiovasculares impede o uso da dexmedetomidina como agente isolado para anestesia geral, e a recuperação lenta após infusões prolongadas restringe seu uso para cirurgias ambulatoriais de curta duração. O desenvolvimento do atipamezol, um antagonista seletivo de receptores α_2-adrenérgicos usado para reverter os efeitos da dexmedetomidina em medicina veterinária, sugere que tais agentes podem tornar-se disponíveis para cessação dos efeitos da dexmedetomidina em seres humanos.[73]

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos foram amplamente usados como coadjuvantes na anestesia geral, como agentes indutores em pacientes com anormalidades cardiovasculares graves e como agentes para todos os níveis de sedação. Suas vantagens farmacológicas deram-lhes uma função essencial no tratamento do medo e da ansiedade em Odontologia (Cap. 48). Como descrito no Capítulo 13, todos os benzodiazepínicos são capazes de produzir graus variados de efeito ansiolítico, sedação, amnésia anterógrada, relaxamento da musculatura esquelética e atividade anticonvulsivante. Há depressão mínima dos sistemas cardiovascular e respiratório quando os benzodiazepínicos são administrados isoladamente em doses terapêuticas, refletindo o fato de que os benzodiazepínicos apresentam uma ampla margem de segurança na ausência de interações medicamentosas.[76] Esses agentes são úteis por sua capacidade de atenuar a resposta ao estresse e a consequente liberação de catecolaminas.[26]

Embora todos os benzodiazepínicos compartilhem efeitos farmacodinâmicos similares, eles diferenciam-se entre si por suas características farmacocinéticas. Os agentes mais comumente usados em anestesia e na Odontologia são diazepam, midazolam, triazolam e lorazepam. Embora sejam raramente utilizados de forma isolada para anestesia geral por lhes faltarem propriedades analgésicas e por serem insuficientes para induzir ou manter anestesia geral em alguns pacientes, os benzodiazepínicos são rotineiramente usados em associação a outros agentes em anestesia balanceada em função dos seus destacados efeitos sedativos e amnésicos, e relativa ausência de depressão cardiovascular.

Diazepam

O diazepam, protótipo dos benzodiazepínicos, teve uma longa e bem-sucedida história de uso como agente para sedação quando administrado por via oral ou intravenosa. Mais recentemente, o diazepam tem sido substituído por outros benzodiazepínicos orais

e parenterais cujas propriedades são consideradas superiores. O diazepam é classificado como um agente de longa duração, com uma meia-vida de eliminação que aumenta de 20 para 70 horas acompanhando em certo grau a idade do paciente. Sua alta lipossolubilidade significa que o diazepam é captado pelo tecido adiposo, o que pode causar sonolência pós-anestésica à medida que o fármaco é lentamente liberado da gordura. Entretanto, o fármaco tem ação relativamente curta quando usado em dose única. A duração do efeito de uma injeção intravenosa de diazepam é de aproximadamente 1 hora, similar à do agente de curta duração midazolam. O diazepam tem início de ação rápido (inferior a 1 minuto por via intravenosa), com uma meia-vida de distribuição de 10 a 15 minutos. Concentrações plasmáticas de pico são atingidas em 30 a 120 minutos quando o fármaco é dado por via oral.

A administração intramuscular não melhora a absorção de maneira significativa. O diazepam não é hidrossolúvel; nos Estados Unidos ele é solubilizado em propilenoglicol, o que predispõe a flebites quando a formulação é administrada por via intravenosa em veias de pequeno calibre. O propilenoglicol também contribui para a absorção lenta e variável a partir de sítios intramusculares. Fora dos Estados Unidos está disponível uma emulsão de diazepam em óleo de soja, glicerol e vários lipídeos para minimizar esses problemas.

Embora eficaz, as desvantagens do diazepam são a longa meia-vida de eliminação, os metabólitos ativos e a formulação comum em veículo irritante para administração parenteral. Doses intravenosas de 0,3 a 0,5 mg/kg são apropriadas para indução de anestesia geral.

Midazolam

O midazolam, o primeiro benzodiazepínico hidrossolúvel, é preparado em veículo aquoso tamponado a um pH de 3,5. Abaixo de pH 4, o anel benzodiazepínico abre-se, tornando a molécula altamente polar. Acima de pH 4, como é encontrado fisiologicamente, o anel se fecha, tornando o midazolam muito lipossolúvel e levando a um rápido início de ação. Esse artifício farmacêutico elimina o problema de tromboflebites em administração intravenosa e melhora a absorção após administração intramuscular, ambas vantagens importantes em relação ao diazepam. O midazolam é biotransformado em metabólitos sem atividade significativa (embora possam contribuir para os efeitos sedativos após administração oral), o que representa outra vantagem sobre o diazepam.

O midazolam é classificado como um agente de curta duração, pois sua meia-vida de eliminação em adultos jovens é de aproximadamente 1,7 a 2,6 horas. A cimetidina, a eritromicina e outros inibidores da enzima CYP3A4 podem diminuir a biotransformação intestinal e hepática, resultando em concentrações de midazolam maiores do que as esperadas no plasma após administração oral e efeitos prolongados do fármaco para todas as vias de administração. De interesse especial para a Odontologia são relatos de interações entre midazolam oral e eritromicina, levando a uma supersedação.[45,72] A dose intravenosa usual para indução de anestesia geral é 0,2 mg/kg, mas na prática comum o midazolam geralmente é ministrado como pré-medicação ansiolítica ou como coadjuvante para suavizar o processo em geral.

Lorazepam

O lorazepam é classificado como um benzodiazepínico de ação intermediária, mas seus efeitos após administração única duram consideravelmente mais do que os de outros benzodiazepínicos usados em anestesia. O fármaco é mais útil como pré-medicação oral ou parenteral, na qual o início de ação lento não constitui problema significativo. A dose de indução usual é de 0,1 mg/kg.

Triazolam

O triazolam apresenta propriedades ansiolíticas, hipnóticas e amnésicas eficazes, com início de ação rápido após uso oral com pico em 90 minutos. O fármaco tem uma meia-vida de eliminação de 1,5 a 5,5 horas, e é convertido em metabólitos inativos. Os inibidores da CYP3A4 podem bloquear a biotransformação hepática, resultando em concentrações plasmáticas maiores do que as esperadas. O triazolam está disponível apenas para uso oral.

Opioides

Os analgésicos opioides desempenham função importante na facilitação da administração da anestesia geral e sedação, principalmente como coadjuvantes usados em combinação com outros agentes. Eles também têm a função de analgésicos regionais quando administrados como parte da anestesia peridural ou da raquianestesia. Como descrito em mais detalhes no Capítulo 20, todos os opioides compartilham as propriedades de analgesia, sedação, alteração de humor e potencial de tolerância, dependência física e vício. Seu efeito antitussígeno pode ser valioso no período pós-operatório imediato ou em procedimentos como broncoscopia. Náuseas e vômitos são efeitos adversos comuns e são caracteristicamente exacerbados no caso de pacientes ambulatoriais. Os opioides diminuem a CAM dos anestésicos inalatórios.

Um efeito importante é a depressão respiratória causada por diminuição dose-dependente na resposta do centro respiratório bulbar ao dióxido de carbono. Altas doses podem bloquear totalmente a respiração espontânea, às vezes sem induzir inconsciência. Em pacientes suscetíveis, esse efeito pode ser visto em doses baixas a médias. Clinicamente, a depressão respiratória manifesta-se como uma diminuição na frequência respiratória, com uma diminuição geral no volume-minuto respiratório e aumento compensatório no volume corrente. A $Paco_2$ é elevada de modo dose-dependente. Devido a esses efeitos respiratórios, os opioides devem ser administrados com extrema cautela em pacientes com distúrbios respiratórios, como a doença pulmonar obstrutiva crônica.

Técnicas específicas de sedação com opioides são discutidas em mais detalhes no Capítulo 48. As doses dos opioides devem ser reduzidas em pacientes idosos, em pacientes com doença respiratória preexistente, e em pacientes com doença hepática significativa. Diversos fármacos podem ser usados como agentes primários para anestesia cardíaca, mais notadamente a sufentanila. Sua estabilidade cardíaca é atribuída à falta de efeitos inotrópicos negativos. As propriedades anestésicas de opioides individuais usados para anestesia e sedação são discutidas a seguir.

Morfina

A morfina, protótipo dos analgésicos opioides, tem sido largamente usada como coadjuvante na anestesia geral. Ela é administrada por numerosas técnicas, incluindo altas doses com oxigênio ou como suplemento de agentes inalatórios, para obter analgesia profunda. Quando usada como coadjuvante da anestesia geral, a dose recomendada de morfina é de 0,1 mg/kg por via intravenosa. Devido às vantagens (discutidas subsequentemente) encontradas nos opioides mais recentes, muitos centros preferem essas outras medicações em detrimento da morfina para uso durante a anestesia geral. Contudo, sendo uma opção barata para analgesia durante a anestesia geral, a morfina ainda goza de ampla aceitação.

Propriedades anestésicas. O pico de ação após administração intravenosa tarda ≥20 minutos (Tabela 18-3). Essa demora é reflexo da pouca lipossolubilidade da morfina e de sua limitada capacidade para atravessar a barreira hematencefálica.

Efeitos Cardiovasculares. A morfina exerce pouco efeito direto sobre a função cardiovascular. Essa descoberta levou ao uso da morfina durante certo tempo como anestésico primário para pacientes com doença cardiovascular significativa. Contudo, altas doses, tais como 1 mg/kg, diminuem significativamente a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial média, predispondo o paciente a hipotensão ortostática. A hipotensão também pode resultar da liberação de histamina induzida pela morfina, bradicardia, ou de uma ação simpatolítica. Acredita-se que a bradicardia seja causada pela estimulação de núcleos vagais no tronco cerebral. Pode haver também efeito depressor direto no nó sinusal. Os efeitos hipotensores da morfina levaram a um aumento na necessidade de administração de líquidos. Em combinação com o óxido nitroso, a administração de morfina pode acarretar depressão cardiovascular, redução do débito cardíaco e hipotensão.

Efeitos Respiratórios. A depressão respiratória máxima pela morfina ocorre aproximadamente 30 minutos após injeção intra-

TABELA **18-3**

Comparação entre Opioides Usados para Sedação/Anestesia

FÁRMACO[i]	DOSE EQUIPOTENTE (mg)	TEMPO PARA ATINGIR O EFEITO ANALGÉSICO MÁXIMO (min)	DURAÇÃO DA ANALGESIA	LIGAÇÃO PROTEICA (%)	MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO (h)
Morfina (Dimorf, Dolo Moff)	10	20	4-5 h	30	2-3
Petidina (Dolantina, Dolosal)	80	5-7	2-4 h	60	2,5-4
Fentanila (Fentanest, Fentanil)	0,1	3-5	30-60 min	85	3-4
Alfentanila (Alfast, Rapifen)	0,7	1-2	10-15 min	92	1-2
Sufentanila (Fastfen, Sufenta)	0,015	3-5	15-30 min	93	2-3
Remifentanila (Ultiva)	0,05	1-2	5-10 min	70	0,05-0,1
Pentazocina[ii]	60	15-30	2-3 h	65	2-3
Nalbufina (Nubain)	10	30	3-4 h	50	2-5
Butorfanol[ii]	2	30	2-4 h	80	2,5-4

Notas da Revisão Científica:
[i]Entre parênteses citam-se alguns nomes comerciais.
[ii]Não disponível atualmente no Brasil.

venosa. A hipercapnia pode também provocar aumento da pressão intracraniana. A morfina não deve ser usada em pacientes nos quais o aumento da pressão intracraniana é preocupante, tais como pacientes com lesão intracraniana ou traumatismo cranioencefálico.

Outros Efeitos. A estimulação direta da zona de gatilho quimiorreceptora resulta em êmese. Há também redução da motilidade gastrintestinal e aumento das secreções (o que contribui para o efeito emético direto). O tônus dos esfíncteres é aumentado, o que no caso do esfíncter de Oddi (que controla o fluxo do duto biliar para o duodeno) pode provocar aumento da pressão da bile e desconforto epigástrico que pode simular dor anginosa.

Usos terapêuticos

Em função da liberação de histamina e da supressão da tosse, impõem-se precauções em pacientes asmáticos. Os mesmos cuidados são relevantes para pacientes com história de doença pulmonar obstrutiva crônica ou outras causas de reserva respiratória reduzida. Assim como na administração de qualquer opioide, pacientes gravemente doentes ou idosos são em geral mais suscetíveis aos efeitos depressores da morfina. Há relatos de rigidez da parede torácica, que tende a ocorrer quando a morfina é administrada rapidamente e em combinação com o óxido nitroso.

Petidina[vi]

A petidina foi durante muitos anos o opioide mais largamente usado para sedação e anestesia de pacientes ambulatoriais em Odontologia. Esse opioide sintético tem aproximadamente um terço da potência da morfina e, além de seus efeitos agonistas opioides, apresenta propriedades atropínicas. As ações vagolíticas podem redundar em diminuição das secreções do trato respiratório superior e aumento da frequência cardíaca, embora esses efeitos sejam mínimos com as doses usuais usadas para sedação. Em doses equianalgésicas, a petidina apresenta os mesmos efeitos da morfina, com exceção de apresentar duração de ação mais curta, biotransformação mais complexa e maior lipossolubilidade. A petidina tem um alto índice de extração hepática, o que implica expressivo efeito de primeira passagem quando o fármaco é administrado por via oral.

Os efeitos cardiovasculares da administração de petidina incluem hipotensão causada por inotropismo negativo direto, diminuição da resistência vascular sistêmica e redução do retorno venoso. É comum observar-se hipotensão ortostática, devida à interferência com reflexos simpáticos compensatórios. Assim como a morfina, a petidina está contraindicada quando a liberação de histamina ou o aumento da pressão intracraniana são indesejáveis e na presença de redução da reserva respiratória.

A petidina é biotransformada em vários metabólitos. Um deles, a norpetidina, tem meia-vida de eliminação prolongada, pode acumular-se e tem sido associada a toxicidade sobre o SNC. A reação adversa manifesta-se na forma de excitação, incluindo agitação, convulsões e alucinações, particularmente em pacientes com doença hepática e renal.

Respostas tóxicas exageradas à petidina são especialmente prováveis em pacientes em uso concomitante de inibidores da monoamino-oxidase (MAO) ou anfetaminas. As interações potenciais entre petidina e anfetaminas incluem maior risco de hipotensão, levando possivelmente a colapso cardiovascular, depressão respiratória grave e convulsões. As interações potenciais entre petidina e inibidores da MAO podem ser similares, mas são particularmente caracterizadas por efeitos excitatórios imprevisíveis tais como convulsões, delírio, rigidez, coma e hipertensão culminando em colapso cardiovascular. A petidina está contraindicada em pacientes sob tratamento com inibidores da MAO nas últimas 3 semanas. A capacidade da petidina de aumentar as concentrações de 5-hidroxitriptamina em sinapses serotoninérgicas centrais também chamou a atenção sobre possíveis interações com inibidores da recaptura de serotonina, como fluoxetina, paroxetina, sertralina, venlafaxina, citalopram e outros.

Fentanila

O agonista opioide sintético fentanila é aproximadamente 100 vezes mais potente do que a morfina e se caracteriza por um início de ação rápido e duração de ação curta após dose única. É mais comumente administrada por via intravenosa, mas pode ser dada por via intramuscular, transmucosa na cavidade oral e, para dor crônica, por via transdérmica. A alta lipossolubilidade da fentanila permite sua pronta passagem pela barreira hematencefálica, o que contribui para seu início de ação rápido e também para sua rápida redistribuição e significativo acúmulo em tecidos periféricos. A liberação lenta subsequente da fentanila de músculos e gorduras prolonga a meia-vida terminal além daquela da morfina (ver a Fig. 2-18 para uma ilustração da influência da duração da infusão sobre a meia-vida plasmática da fentanila.) A histamina não é liberada, o que o torna preferível em pacientes predispostos a broncospasmos.

Doses intravenosas de menos de 10 μg/kg podem ser dadas como coadjuvante de agentes voláteis em anestesia geral com o propósito de minimizar as respostas cardiovasculares a estímulos específicos tais como dor, ansiedade ou intubação endotraqueal. Doses de 50 a 150 μg/kg têm sido usadas isoladamente para produzir anestesia geral. Tais doses grandes são usadas devido à estabilidade hemodinâmica como resultado da ausência de depressão miocárdica direta, ausência de liberação de histamina e pela

[vi]Nota da Revisão Científica: Conhecida como "meperidina" nos EUA e assim denominada em muitos textos no Brasil. Entretanto, a nomenclatura oficial brasileira atual (segundo a lista DCB da Anvisa) é *petidina*.

supressão das respostas de estresse à cirurgia. A administração rápida de fentanila associa-se a bradicardia, um evento mais comum em crianças. É um potente depressor respiratório, mas o efeito depressor dura somente 5 a 15 minutos com doses inferiores a 100 µg. Há relatos de rigidez da parede torácica, mas sua ocorrência é improvável se a fentanila for administrada a uma velocidade de 1 $\mu g/kg.min^{-1}$ ou menos. A incidência de náusea relatada é menor do que com morfina ou petidina.

Alfentanila

A alfentanila é um análogo da fentanila 5 a 10 vezes menos potente e é caracterizada por uma rápida meia-vida de eliminação. Essa propriedade contribui para uma duração de ação que é muito mais curta do que a da fentanila após infusão prolongada. A alfentanila apresenta um início de ação especialmente rápido porque seu baixo pK_a faz com que a maioria do fármaco permaneça na forma não carregada no pH plasmático. O fármaco pode ser usado para indução da anestesia após administração em bolo e manutenção por infusão. Para a administração em bolo, a recuperação é mais rápida do que com fentanila ou sufentanila, ao passo que não há diferenças significativas com infusões curtas. Como a alfentanila não tende a acumular-se significativamente após infusão contínua, é um opioide de escolha para anestesia intravenosa total em pacientes ambulatoriais.

Sufentanila

A sufentanila é 5 a 10 vezes mais potente que a fentanila e proporciona recuperação mais rápida após infusão intravenosa prolongada. É mais lipossolúvel que a fentanila mas apresenta volume de distribuição menor e meia-vida de eliminação mais curta. Os efeitos cardiovasculares são semelhantes aos observados com a fentanila; contudo, a sufentanila produz melhor estabilidade hemodinâmica durante anestesia cardíaca e exibe uma proporção mais favorável de analgesia em relação à depressão respiratória. Não há liberação de histamina. Altas doses de sufentanila podem reduzir as doses necessárias de bloqueador neuromuscular. Assim como a fentanila e a alfentanila, a sufentanila pode ser usada para indução de anestesia após administração em bolo e para manutenção por infusão.

Remifentanila

A remifentanila é também um agonista opioide usado como coadjuvante em anestesia geral. Do ponto de vista estrutural, esse fármaco é peculiar porque contém ligações éster, o que leva a características farmacocinéticas exclusivas. Em comparação com a fentanila, a remifentanila tem início e término de ação mais rápidos. A penetração nos tecidos cerebrais é acelerada pela porcentagem comparativamente mais alta de fármaco no estado não ionizado. A duração ultracurta da ação não é causada pela redistribuição do fármaco, mas por sua peculiar inativação metabólica executada por esterases inespecíficas no sangue e tecidos. Seu pequeno volume de distribuição também contribui para acelerar o metabolismo. Uma das características mais notáveis da remifentanila é sua meia-vida, que não varia conforme o contexto, sendo de aproximadamente 3 a 4 minutos independentemente da duração da infusão.[53] O fármaco é quase sempre infundido por via intravenosa porque uma administração menos controlada provoca efeitos instáveis e facilmente leva a rigidez da parede torácica, ou depressão respiratória, ou ambas. Demonstrou-se que a adição de remifentanila à infusão de propofol propicia recuperação mais rápida e redução do uso deste último.[61]

Opioides agonistas-antagonistas

Os opioides agonistas-antagonistas são eventualmente usados para anestesia e sedação no lugar de opioides agonistas puros. Embora os efeitos analgésicos e depressores respiratórios dos agonistas-antagonistas sejam similares aos da morfina e outros agonistas em doses convencionais, à medida que a dose aumenta ocorre um "efeito teto" (*ceiling effect*). Esses fármacos não estão indicados como substitutos para as altas doses de opioides usadas, por exemplo, em cirurgias cardíacas a céu aberto. Para procedimentos de sedação em pacientes ambulatoriais têm sido administrados pentazocina, butorfanol e nalbufina.

A pentazocina deprime a contratilidade miocárdica, mas a demanda miocárdica de oxigênio é maior do que a normal devido a aumentos na resistência periférica, pressão arterial sistólica e catecolaminas plasmáticas. Embora a ação antagonista da pentazocina seja pouco potente, é suficiente para precipitar reações de abstinência a opioides em indivíduos fisicamente dependentes. As reações adversas compreendem o potencial de efeitos psicotomiméticos, tais como desorientação, confusão, depressão, alucinações e disforia. Doses que produzem sedação também têm sido associadas a diaforese e vertigem. O butorfanol compartilha muitos dos efeitos colaterais cardiovasculares e psicotomiméticos da pentazocina, embora com menor probabilidade de precipitar abstinência em indivíduos opioide-dependentes. A nalbufina é um potente antagonista de receptores opioides µ, mas não aumenta a pressão arterial ou a frequência cardíaca, o que a torna o agonista-antagonista de escolha em pacientes com doença cardíaca. A potente capacidade da nalbufina de reverter os efeitos sedativos e analgésicos dos opioides puros pode levar a reações de abstinência acentuadas e potencialmente perigosas em pacientes dependentes de opioides.

Outros Agentes Usados para Sedação

Numerosos fármacos descritos em outras partes deste livro têm aplicação em sedação. Eles são resumidos a seguir, e os pormenores de sua aplicação em sedação para a Odontologia estão incluídos no Capítulo 48.

Anti-histamínicos

Muitos antagonistas H_1 possuem propriedades sedativas, antieméticas e anticolinérgicas, o que os torna benéficos para uso como sedativos. A prometazina é um anti-histamínico fenotiazínico ocasionalmente utilizado para sedação oral ou intramuscular, particularmente de pacientes pediátricos. Ela apresenta um início de ação de 15 a 60 minutos após ingestão oral, 20 minutos após administração retal e 20 minutos após injeção intramuscular. O efeito sedativo permanece durante duas a oito horas.

Existem alguns relatos de morte após crises convulsivas após administração de uma combinação de prometazina, um opioide e um anestésico local. Esses desfechos podem ter sido causados por uma diminuição do limiar convulsivo ou por depressão respiratória em um paciente excessivamente sedado e não monitorado adequadamente. Entretanto, esses casos enfatizam a necessidade de doses reduzidas quando há coadministração de outros depressores do SNC. Outros efeitos colaterais incluem reações extrapiramidais, efeitos exacerbados em pacientes idosos e intensificação dos efeitos colaterais em pacientes em tratamento com inibidores da MAO.

A hidroxizina é outro anti-histamínico com propriedades antieméticas e ansiolíticas clinicamente úteis. É rapidamente absorvida, com início de ação de 15 a 30 minutos, meia-vida terminal de 20 a 25 horas e duração de 4 a 6 horas. Pode ser administrada por via oral ou intramuscular. A hidroxizina é relativamente livre de efeitos tóxicos, mas podem ocorrer efeitos colaterais anticolinérgicos, tais como xerostomia.

Álcoois

O hidrato de cloral tem sido amplamente usado como agente sedativo em odontopediatria e para pequenos procedimentos tais como diagnóstico por imagem.[22] Seu uso está diminuindo porque foi provado que os benzodiazepínicos são alternativas mais seguras. O hidrato de cloral é bem absorvido; os efeitos máximos ocorrem em aproximadamente 1 hora; a duração de ação é de 4 a 8 horas; e a meia-vida de eliminação é de 8 a 10 horas. O hidrato de cloral é biotransformado no metabólito ativo tricloroetanol, que é primariamente responsável por seus efeitos. Pode causar distúrbios gastrintestinais (náusea, vômito e diarreia) e em doses mais altas apresenta potencial para arritmias cardíacas e diminuição da contratilidade miocárdica. Pode ser induzida sedação profunda, especialmente se outros depressores do SNC, incluindo óxido nitroso, forem coadministrados.[64] O hidrato de cloral está contraindicado em pacientes com deficiência hepática acentuada, doença renal grave, gastrite ou úlceras gástricas, doença cardíaca grave ou por-

firia intermitente aguda. Na dose recomendada de 50 mg/kg até o máximo de 1 g, o hidrato de cloral é aproximadamente tão eficaz quanto o diazepam para sedação oral em crianças.[3] Doses mais altas são mais eficazes; contudo, o nível de depressão do SNC vai além da sedação moderada, e a recuperação completa pode levar mais de 24 horas em pacientes sensíveis.[66] Caso o hidrato de cloral seja combinado com outro sedativo, devem usar-se doses reduzidas.

Fármacos antimuscarínicos

A escopolamina, semelhante à atropina, tem sido usada como pré-medicação pelas suas propriedades antimuscarínicas, geralmente em combinação com um opioide ou um barbitúrico. Ela também pode ser usada para produzir sedação mínima a moderada, com amnésia acentuada. A escopolamina não apresenta propriedades analgésicas e pode produzir excitação e delírio em uma situação dolorosa.

ADJUVANTES ANESTÉSICOS E PRÉ-MEDICAÇÃO

Numerosos fármacos podem ser utilizados em pré-medicação ou como coadjuvantes anestésicos. As características farmacológicas dos agentes bloqueadores neuromusculares, que são frequentemente usados durante a anestesia para fornecer maior relaxamento muscular, são discutidas no Capítulo 10. Muitos sedativos, analgésicos, anti-histamínicos e antimuscarínicos mencionados previamente neste capítulo e revisados em outros capítulos deste livro são administrados no paciente minutos ou algumas horas antes da anestesia e cirurgia. A Tabela 18-4 lista os fármacos comumente usados em pré-medicação.

As indicações para pré-medicação incluem alívio da ansiedade; indução de sedação, analgesia e amnésia; bloqueio vagal; redução das secreções do trato respiratório superior; e prevenção de náusea e vômito. As pré-medicações também são usadas para diminuir a acidez e o volume das secreções gástricas. Finalmente, são administradas para reduzir a dose do agente anestésico geral necessária para uma indução suave.

Um método eficaz de aliviar a ansiedade pré-operatória é a visita pré-operatória do anestesista, durante a qual são dadas informações ao paciente e as perguntas podem ser respondidas. As classes de fármacos a seguir, cujas características farmacológicas encontram-se descritas em outros capítulos deste livro, são rotineiramente usadas como coadjuvantes no cuidadoso preparo psicológico do paciente.

Os analgésicos opioides oferecem analgesia, euforia e sedação. As complicações incluem depressão respiratória, náuseas e vômitos, retenção gástrica e tônus simpático reduzido. Os benzodiazepínicos podem aliviar a ansiedade sem efeitos significativos sobre as funções respiratória ou cardiovascular, sendo também eficazes em fornecer amnésia e sedação. Os antimuscarínicos atropina, glicopirrolato e escopolamina podem ser usados como pré-medicamentos para bloquear os reflexos vagais e inibir a salivação e as secreções do trato respiratório, podendo também opor-se às bradiarritmias que podem acompanhar o uso de outros fármacos na anestesia, tais como suxametônio. A escopolamina também apresenta efeitos centrais que levam a sedação e amnésia. O glicopirrolato não atravessa a barreira hematencefálica, é um antissialagogo mais eficaz do que a atropina e tem menor probabilidade de induzir taquicardia. Os anti-histamínicos H_1 e H_2 podem ser dados como pré-medicação. Os antagonistas H_1, tais como hidroxizina ou prometazina, oferecem efeitos antieméticos e alguma sedação. Os antagonistas H_2, tais como cimetidina ou ranitidina, diminuem a secreção e a acidez gástricas. Esses efeitos são importantes em certos pacientes porque a anestesia geral elimina os reflexos protetores usuais que previnem a aspiração após regurgitação do conteúdo gástrico. O antagonista dopaminérgico metoclopramida também é ocasionalmente administrado para acelerar o esvaziamento gástrico.

Náuseas e vômitos pós-operatórios são eventos adversos comuns após anestesia geral. Para aumentar o conforto e a segurança, pode ser dada uma grande variedade de antieméticos aos

TABELA **18-4**

Agentes Usados para Pré-medicação em Anestesia Geral

FÁRMACO[i]	DOSE EM ADULTOS (mg)	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	INDICAÇÕES
Antimuscarínicos			
Atropina (Atropion, Istartrop, Novaton)	0,5	IV, IM	Diminuição de secreções, bloqueio vagal
Glicopirrolato[ii]	0,2	IV, IM	Diminuição de secreções
Escopolamina (Buscopan)	0,3	IV	Diminuição de secreções, sedação, amnésia
Anti-histamínicos			
Hidroxizina (Hixizine, Prurizin)	25-100	Oral	Ansiólise, sedação, efeito antiemético
Prometazina (Fenergan, Pamergan, Prometazol)	25-50	IM	Sedação, efeito antiemético
Ranitidina (Antak, Label, Logat, Zylium)	150	Oral	Profilaxia da aspiração
Benzodiazepínicos			
Diazepam (Compaz, Diazefast, Valium)	5-20	Oral, IV	Ansiólise, sedação, amnésia
Lorazepam (Lorax, Lorazefast, Mesmerin)	0,5-4	Oral, IV	Ansiólise, sedação, amnésia
Midazolam (Dormire, Dormonid, Induson)	2-5	IM, IV[†]	Ansiólise, sedação, amnésia
Triazolam[ii]	0,125-0,5	Oral	Ansiólise, sedação, amnésia
Metoclopramida Procinética (Eucil, Plasil)	5-15	IV	Profilaxia da aspiração
Opioides			
Fentanila (Fentanest, Fentanil)	0,025-0,1	IV	Sedação, analgesia
Petidina (Dolantina, Dolosal)	50-100	IM	Sedação, analgesia
Morfina (Dimorf, Dolo Moff)	5-10	IM	Sedação, analgesia

O midazolam também é administrado por via oral e intranasal em crianças.
Notas da Revisão Científica:
[i]Entre parênteses citam-se alguns nomes comerciais.
[ii]Não disponível atualmente no Brasil.

AGENTES USADOS EM ANESTESIA GERAL E SEDAÇÃO

Nome não comercial (genérico)	***Nome comercial (marca)***
Agentes inalatórios	
Gases	
Óxido nitroso	
Líquidos voláteis	
Desflurano[i]	
Éter[i]	
Halotano	Tanohalo
Isoflurano	Forane, Isoforine
Sevoflurano	Sevocris, Sevorane
Agentes injetáveis	
Barbitúricos	
Metoexital[i]	
Tiopental	Anental, Thiopentax
Alquilfenol	
Propofol	Diprivan, Profolen, Propovan
Arilcicloalquilamina	
Cetamina	Clortamina, Ketamin S(+)
Carboxi-imidazol	
Etomidato	Hypnomidate
Agonista α_2-adrenérgico	
Dexmedetomidina[i]	
Benzodiazepínicos (fármacos intravenosos)	
Diazepam	Compaz, Valium
Lorazepam[ii]	
Midazolam	Dormonid, Dormire, Induson, Midadorm
Opioides	
Ver Tabela 18-3	
Outros	
Ver Tabela 18-4	

Notas da Revisão Científica:
[i]Atualmente não disponível no Brasil.
[ii]Atualmente não disponível em forma injetável no Brasil.

pacientes predispostos à náusea e vômito. Entre esses fármacos incluem-se antagonistas dopaminérgicos droperidol e proclorperazina; anticolinérgicos/anti-histamínicos como escopolamina e hidroxizina; o adrenocorticosteroide dexametasona; e os antagonistas 5-HT_3, como ondansetrona, granisetrona e dolasetrona. Embora o droperidol seja um antiemético eficaz, seu uso foi bastante limitado depois que o FDA restringiu o uso com base em relatos de sua associação a intervalo QT prolongado e arritmias relacionadas. A aplicabilidade desses relatos às pequenas doses profiláticas de droperidol usadas em anestesiologia tem sido largamente questionada.[50]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amess JA, Burman JF, Rees GM, et al: Megaloblastic haemopoiesis in patients receiving nitrous oxide. *Lancet* 2:339-342, 1978.
2. Apfelbaum JL, Grasela TH, Hug CC, Jr, et al: The initial clinical experience of 1819 physicians in maintaining anesthesia with propofol: characteristics associated with prolonged time to awakening. *Anesth Analg* 77:S10-S14, 1993.
3. Badalaty MM, Houpt MI, Koenigsberg SR, et al: A comparison of chloral hydrate and diazepam sedation in young children. *Pediatr Dent* 12:33-37, 1990.
4. Badner NH, Beatie WS, Freeman D, et al: Nitrous oxide-induced increased homocysteine concentrations are associated with increased postoperative myocardial ischemia in patients undergoing carotid endarterectomy. *Anesth Analg* 91:1073-1079, 2000.
5. Berthoud MC, Reilly CS: Adverse effects of general anaesthetics. *Drug Saf* 7:434-459, 1992.
6. Borgeat A, Wilder-Smith OHG, Suter PM: The nonhypnotic therapeutic applications of propofol. *Anesthesiology* 80:642-656, 1994.
7. Bosnjak ZJ, Turner LA: Halothane, catecholamines, and cardiac conduction: anything new? *Anesth Analg* 72:1-4, 1991.
8. Bray RJ: Propofol infusion syndrome in children. *Pediatr Anaesth* 8:491-499, 1998.
9. Briggs M, Wong D, Groenewald C, et al: The effect of anaesthesia on the intraocular volume of the C3F8 gas bubble. *Eye* 11:47-52, 1997.
10. Brown BR, Jr, Gandolfi AJ: Adverse effects of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 59:14-23, 1987.
11. Brownell AKW: Malignant hyperthermia: relationship to other diseases. *Br J Anaesth* 60:303-308, 1988.
12. Bruce DL, Bach MJ: Effects of trace anaesthetic gases on behavioural performance of volunteers. *Br J Anaesth* 48:871-876, 1976.
13. Caldwell JE: Desflurane: clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 27:6-18, 1994.
14. Carpenter RL, Eger EI II, Johnson BH, et al: The extent of metabolism of inhaled anesthetics in humans. *Anesthesiology* 65:201-205, 1986.
15. Carrigan TW, Straughen WJ: A report of hepatic necrosis and death following isoflurane anesthesia. *Anesthesiology* 67:581-583, 1987.
16. Chiu TH, Chen MJ, Yang YU, et al: Action of dexmedetomidine on rat locus coeruleus neurons: intracellular recording in vitro. *Eur J Pharmacol* 285:261-268, 1995.
17. Christensen B, Guttormsen AB, Schneede J, et al: Preoperative methionine loading enhances restoration of the cobalamin-dependent enzyme methionine synthase after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 80:1046-1056, 1994.
18. Christensen LQ, Bonde J, Kampmann JP: Drug interactions with inhalational anaesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand* 37:231-244, 1993.
19. Cohen EN, Brown BW, Wu ML, et al: Occupational disease in dentistry and chronic exposure to trace anesthetic gases. *J Am Dent Assoc* 101:21-31, 1980.
20. Conzen PF, Kharasch ED, Czerner SF, et al: Low-flow sevoflurane compared with low-flow isoflurane anesthesia in patients with stable renal insufficiency. *Anesthesiology* 97:578-584, 2002.
21. Cook TL, Smith M, Starkweather JA, et al: Behavioral effects of trace and subanesthetic halothane and nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 49:419-424, 1978.
22. Coté CJ: Sedation for the pediatric patient: a review. *Pediatr Clin North Am* 41:31-58, 1994.
23. Crawford JS, Lewis M: Nitrous oxide in early human pregnancy. *Anaesthesia* 41:900-905, 1986.
24. Dale O, Brown BR, Jr: Clinical pharmacokinetics of the inhalational anaesthetics. *Clin Pharmacokinet* 12:145-167, 1987.
25. Deacon R, Lumb M, Perry J, et al: Selective inactivation of vitamin B12 in rats by nitrous oxide. *Lancet* 2:1023-1024, 1978.
26. Dionne RA, Goldstein DS, Wirdzek PR: Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. *Anesth Analg* 63:640-646, 1984.
27. Dohrn CS, Lichtor JL, Finn RS, et al: Subjective and psychomotor effects of nitrous oxide in healthy volunteers. *Behav Pharmacol* 3:19-30, 1992.
28. Dwyer R, Bennett HL, Eger EI II, et al: Effects of isoflurane and nitrous oxide in subanesthetic concentrations on memory and responsiveness in volunteers. *Anesthesiology* 77:888-898, 1992.
29. Dykes MHM: Is halothane hepatitis chronic active hepatitis? *Anesthesiology* 46:233-235, 1977.
30. Eger EI II: New inhaled anesthetics. *Anesthesiology* 80:906-922, 1994.
31. Eger EI II: The clinical use of desflurane. *Yale J Biol Med* 66:491-500, 1993.
32. Elliott RH, Strunin L: Hepatotoxicity of volatile anaesthetics. *Br J Anaesth* 70:339-348, 1993.
33. Ermens AAM, Refsum H, Rupreht J, et al: Monitoring cobalamin inactivation during nitrous oxide anesthesia by determination of homocysteine and folate in plasma and urine. *Clin Pharmacol Ther* 49:385-393, 1991.
34. Finley GA, MacManus B, Sampson SE, et al: Delayed seizures following sedation with propofol. *Can J Anaesth* 40:863-865, 1993.
35. Fu AD, McDonald HR, Eliott D, et al: Complications of general anesthesia using nitrous oxide in eyes with preexisting gas bubbles. *Retina* 22:569-574, 2002.
36. Fujinaga M, Baden JM, Suto A, et al: Preventive effects of phenoxybenzamine on nitrous oxide-induced reproductive toxicity in Sprague-Dawley rats. *Teratology* 43:151-157, 1991.

37. Gentz BA, Malan TP, Jr: Renal toxicity with sevoflurane: a storm in a teacup? *Drugs* 61:2155-2162, 2001.
38. Gooding JM, Dimick AR, Tavakoli M, et al: A physiologic analysis of cardiopulmonary responses to ketamine anesthesia in noncardiac patients. *Anesth Analg* 56:813-816, 1977.
39. Gregoire S, Smiley RK: Acute hepatitis in a patient with mild factor IX deficiency after anaesthesia with isoflurane. *Can Med Assoc J* 135:645-646, 1986.
40. Gronert GA, Milde JH, Theye RA: Dantrolene in porcine malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 44:488-495, 1976.
41. Gronert GA, Milde JH, Theye RA: Role of sympathetic activity in porcine malignant hyperthermia. *Anesthesiology* 47:411-415, 1977.
42. Haas DA, Harper DG: Ketamine: a review of its pharmacologic properties and use in ambulatory anesthesia. *Anesth Prog* 39:61-68, 1992.
43. Harkin CP, Pagel PS, Kersten JR, et al: Direct negative inotropic and lusitropic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 81:156-167, 1994.
44. Heijke S, Smith G: Quest for the ideal inhalation anaesthetic agent. *Br J Anaesth* 64:3-6, 1990.
45. Hiller A, Olkkola KT, Isohanni P, et al: Unconsciousness associated with midazolam and erythromycin. *Br J Anaesth* 65:826-828, 1990.
46. Hohner P, Reiz S: Nitrous oxide and the cardiovascular system. *Acta Anaesthesiol Scand* 38:763-766, 1994.
47. Holzki J, Kretz FJ: Changing aspects of sevoflurane in paediatric anaesthesia: 1975-1999. *Paediatr Anaesth* 9:283-286, 1999.
48. Hudson RJ, Stanski DR, Burch PG: Pharmacokinetics of methohexital and thiopental in surgical patients. *Anesthesiology* 59:215-219, 1983.
49. Hug CC, Jr, McLeskey CH, Nahrwold ML, et al: Hemodynamic effects of propofol: data from over 25,000 patients. *Anesth Analg* 77:S21-S29, 1993.
50. Jackson CW, Sheehan AH, Reddan JG: Evidence-based review of the black-box warning for droperidol. *Am J Health Syst Pharm* 64:1174-1186, 2007.
51. Jensen NF, Fiddler DS, Striepe V: Anesthetic considerations in porphyrias. *Anesth Analg* 80:591-599, 1995.
52. Kang TM: Propofol infusion syndrome in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 36:1453-1456, 2002.
53. Kapila A, Glass PSA, Jacobs JR, et al: Measured context-sensitive half-times of remifentanil and alfentanil. *Anesthesiology* 83:968-975, 1995.
54. Koblin DD: Characteristics and implications of desflurane metabolism and toxicity. *Anesth Analg* 75:S10-S16, 1992.
55. Koblin DD, Tomerson BW: Dimethylthiourea, a hydroxyl radical scavenger, impedes the inactivation of methionine synthase by nitrous oxide in mice. *Br J Anaesth* 64:214-223, 1990.
56. Koblin DD, Waskell L, Watson JE, et al: Nitrous oxide inactivates methionine synthetase in human liver. *Anesth Analg* 61:75-78, 1982.
57. Koek W, Woods JH, Winger GD: MK-801, a proposed noncompetitive antagonist of excitatory amino acid neurotransmission, produces phencyclidine-like behavioral effects in pigeons, rats and rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 245:969-974, 1988.
58. Kothary SP, Zsigmond EK: A double-blind study of the effective antihallucinatory doses of diazepam prior to ketamine anesthesia. *Clin Pharmacol Ther* 21:108-109, 1977.
59. Kugel G, Letelier C, Zive MA, et al: Nitrous oxide and infertility. *Anesth Prog* 37:176-180, 1990.
60. Kugel G, Zive M, Agarwal RK, et al: Effect of nitrous oxide on the concentrations of opioid peptides, substance P, and LHRH in the brain and β-endorphin in the pituitary. *Anesth Prog* 38:206-211, 1991.
61. Lacombe G, Leake J, Clokie CML, et al: Comparison of remifentanil with fentanyl for deep sedation for oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 64:215-222, 2006.
62. Layzer RB, Fishman RA, Schafer JA: Neuropathy following abuse of nitrous oxide. *Neurology* 28:504-506, 1978.
63. Lerman J: Inhalation agents in pediatric anaesthesia—an update. *Curr Opin Anesthesiol* 20:221-226, 2007.
64. Litman RS, Kottra JA, Verga KA, et al: Chloral hydrate sedation: the additive sedative and respiratory depressant effects of nitrous oxide. *Anesth Analg* 86:724-728, 1998.
65. Lundy PM, Lockwood PA, Thompson G, et al: Differential effects of ketamine isomers on neuronal and extraneuronal catecholamine uptake mechanisms. *Anesthesiology* 64:359-363, 1986.
66. Malviya S, Voepel-Lewis T, Prochaska G, et al: Prolonged recovery and delayed side effects of sedation for diagnostic imaging studies in children. *Pediatrics* 105:E42, 2000.
67. Mazze RI: Nitrous oxide during pregnancy. *Anaesthesia* 41:897-899, 1986.
68. Mazze RI, Fujinaga M, Baden JM: Halothane prevents nitrous oxide teratogenicity in Sprague-Dawley rats; folinic acid does not. *Teratology* 38:121-127, 1988.
69. McAteer PM, Carter JA, Cooper GM, et al: Comparison of isoflurane and halothane in outpatient paediatric dental anaesthesia. *Br J Anaesth* 58:390-393, 1986.
70. Nagele P, Zeugswetter B, Wiener C: Influence of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms on homocysteine concentrations after nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 209:36-43, 2008.
71. Nunn JF, Sharer NM, Gorchein A, et al: Megaloblastic haemopoiesis after multiple short-term exposure to nitrous oxide. *Lancet* 1:1379-1381, 1982.
72. Olkkola KT, Aranko K, Luurila H, et al: A potentially hazardous interaction between erythromycin and midazolam. *Clin Pharmacol Ther* 53:298-305, 1993.
73. Pertovaara A, Haapalinna A, Sirviö J, et al: Pharmacological properties, central nervous system effects, and potential therapeutic applications of atipamezole, a selective α2-adrenoceptor antagonist. *CNS Drug Rev* 11:273-288, 2005.
74. Priebe HJ: Coronary circulation and factors affecting coronary "steal," *Eur J Anaesthesiol* 8:177-195, 1991.
75. Ramsay DS, Brown AC, Woods SC: Acute tolerance to nitrous oxide in humans. *Pain* 51:367-373, 1992.
76. Rao S, Sherbaniuk RW, Prasad K, et al: Cardiopulmonary effects of diazepam. *Clin Pharmacol Ther* 14:182-189, 1973.
77. Ray DC, Drummond GB: Halothane hepatitis. *Br J Anaesth* 67:84-99, 1991.
78. Reder BS, Trapp LD, Troutman KC: Ketamine suppression of chemically induced convulsions in the two-day-old white leghorn cockerel. *Anesth Analg* 59:406-409, 1980.
79. Rowland AS, Baird DD, Weinberg CR, et al: Reduced fertility among women employed as dental assistants exposed to high levels of nitrous oxide. *N Engl J Med* 327:993-997, 1992.
80. Royston BD, Nunn JF, Weinbren HK, et al: Rate of inactivation of human and rodent hepatic methionine synthase by nitrous oxide. *Anesthesiology* 68:213-216, 1988.
81. Rusy BF, Komai H: Anesthetic depression of myocardial contractility: a review of possible mechanisms. *Anesthesiology* 67:745-766, 1987.
82. Sarner JB, Levine M, Davis PJ, et al: Clinical characteristics of sevoflurane in children: a comparison with halothane. *Anesthesiology* 82:38-46, 1995.
83. Saunders PRI, Harris MNE: Opisthotonus and other unusual neurological sequelae after outpatient anaesthesia. *Anaesthesia* 45:552-557, 1990.
84. Searle NR, Sahab P: Propofol in patients with cardiac disease. *Can J Anaesth* 40:730-747, 1993.
85. Shafer SL: Advances in propofol pharmacokinetics and pharmacodynamics. *J Clin Anesth* 5(6 Suppl 1):14S-21S, 1993.
86. Shirasaka T, Kannan H, Takasaki M: Activation of a G protein-coupled inwardly rectifying K+ current and suppression of Ih contribute to dexmedetomidine-induced inhibition of rat hypothalamic paraventricular nucleus neurons. *Anesthesiology* 107:605-615, 2007.
87. Shulman D, Beardsmore CS, Aronson HB, et al: The effect of ketamine on the functional residual capacity in young children. *Anesthesiology* 62:551-556, 1985.
88. Smith DJ, Bouchal RL, deSanctis CA, et al: Properties of the interaction between ketamine and opiate binding sites in vivo and in vitro. *Neuropharmacology* 26:1253-1260, 1987.
89. Smith G, Shirley AW: Failure to demonstrate effect of trace concentrations of nitrous oxide and halothane on psychomotor performance. *Br J Anaesth* 49:65-70, 1977.
90. Smith I, White PF, Nathanson M, et al: Propofol: an update on its clinical use. *Anesthesiology* 81:1005-1043, 1994.
91. Stacy CB, Di Rocco A, Gould RJ: Methionine in the treatment of nitrous-oxide-induced neuropathy and myeloneuropathy. *J Neurol* 239:401-403, 1992.
92. Strazis KP, Fox AW: Malignant hyperthermia: a review of published cases. *Anesth Analg* 77:297-304, 1993.
93. Strum DP, Johnson BH, Eger EI II: Stability of sevoflurane in soda lime. *Anesthesiology* 67:779-781, 1987.
94. Tekavec MM: Nitrous oxide sedation with auditory modification. *Anesth Prog* 23:181-186, 1976.
95. Tokics L, Strandberg A, Brismar B, et al: Computerized tomography of the chest and gas exchange measurements during ketamine anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 31:684-692, 1987.
96. Vote GJ, Hart RH, Worsley DR, et al: Visual loss after use of nitrous oxide gas with general anesthetic in patients with intraocular gas still persistent up to 30 days after vitrectomy. *Anesthesiology* 97:1305-1308, 2002.
97. Warltier DC, Pagel PS: Cardiovascular and respiratory actions of desflurane: is desflurane different from isoflurane? *Anesth Analg* 75:S17-S31, 1992.
98. White PF, Way WL, Trevor AJ: Ketamine—its pharmacology and therapeutic uses. *Anesthesiology* 56:119-136, 1982.
99. Wolf A, Weir P, Segar P, et al: Impaired fatty acid oxidation in propofol infusion syndrome. *Lancet* 357:606-607, 2001.

100. Wood C, Ewen A, Goresky G, et al: Exposure of operating room personnel to nitrous oxide during paediatric anaesthesia. *Can J Anaesth* 39:682-686, 1992.
101. Yacoub O, Doell D, Kryger MH, et al: Depression of hypoxic ventilatory response by nitrous oxide. *Anesthesiology* 45:385-389, 1976.
102. Yasuda N, Lockhart SH, Eger EI II, et al: Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 74:489-498, 1991.
103. Young CJ, Apfelbaum JL: A comparative review of the newer inhalational anaesthetics. *CNS Drugs* 10:257-310, 1998.

BIBLIOGRAFIA

Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors: *Clinical anesthesia*, ed 5, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins.
Evers AS, Crowder CM, Balser JR: General anesthetics. In Brunton L, Lazo J, Parker K, editors: *Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.
Miller RD, editor: *Miller's anesthesia*, ed 6, Philadelphia, 2005, Elsevier.

CAPÍTULO 19

Introdução aos Fármacos Antinociceptivos

HYUNGSUK KIM E RAYMOND A. DIONNE

A dor tem sido sempre uma barreira para a odontologia, servindo como uma motivação contínua para o uso de fármacos para prevenir, bloquear ou atenuar a dor no período perioperatório. Apesar da eficiência da anestesia local, muitos procedimentos podem causar desconforto e edema pós-operatório substanciais, limitando a abertura de boca por vários dias. A dor mal controlada no período perioperatório também contribui para a ansiedade em relação a futuros tratamentos, levando ao adiamento e cancelamento de consultas.[2,10,16] O controle eficaz da dor orofacial facilita a realização do tratamento, reduz a ansiedade relacionada com a Odontologia e pode até mesmo melhorar a saúde bucal pela promoção de uma odontologia preventiva e de rotina, em vez de negligência geral e busca de tratamentos episódicos para problemas agudos. Estudos básicos e clínicos recentes mostraram que fármacos antinociceptivos para atenuar a dor perioperatória podem prevenir o desenvolvimento de hiperalgesia, que se manifesta como aumento da dor horas e até dias após um procedimento. Atualmente, a disponibilidade de fármacos antinociceptivos seguros e eficazes permite a prevenção e o tratamento efetivos da dor perioperatória para benefício mútuo, do paciente e do profissional.

A multiplicidade dos mecanismos álgicos e a dificuldade de diferenciar processamento nociceptivo de percepção fisiológica da dor representam barreiras significativas para o progresso no tratamento da dor. Além dos eventos moleculares associados à lesão tecidual, à inflamação, ao desenvolvimento de sensibilização e à ativação de vias ascendentes e descendentes, considera-se atualmente que fatores genéticos e relacionados com o sexo também contribuem para a variação individual da percepção da dor, do processamento e da avaliação do estímulo nociceptivo. Por causa da complexidade desses mecanismos, o uso de fármacos analgésicos com doses fixadas após validação em uma amostra de pacientes relativamente homogênea pode não ser um tratamento eficiente ao ser usado em uma população com ampla diversidade genética no processamento da dor e no metabolismo de fármacos. Embora as variações individuais na experiência dolorosa no ser humano sejam tradicionalmente explicadas por vários fatores, tais como influências culturais ou psicológicas, estudos mais recentes com modelos de dor humanos e animais mostram diferenças fenotípicas na sensibilidade à dor que podem ter origem em fatores genéticos.[6,22,26,38,44] Tal variação genética entre os pacientes, juntamente com outras fontes de variação, fornecem fundamentos fisiológicos para a individualização do tratamento da dor.

O tratamento da dor crônica possui uma longa história de acidentes terapêuticos, incluindo o mau uso de fármacos para alívio sintomático da dor orofacial crônica. Ainda não existe concordância geral sobre a causa da dor orofacial crônica; sua história natural; a necessidade de tratamento agressivo; e a eficácia, a segurança e as indicações para a maioria dos procedimentos clínicos. Opiniões divergentes quanto a essas questões são motivadas pela ausência de avaliação das diferenças entre as observações clínicas, que podem formar a base para inovação terapêutica, e pela necessidade de se verificar a eficácia e a segurança dos tratamentos em estudos nos quais os fatores que podem sugerir sucesso clínico estejam sob controle. As classes de fármacos para o tratamento da dor associada às disfunções da articulação temporomandibular (ATM) variam desde tratamento de curto prazo com fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e relaxantes musculares para dor de provável origem muscular até a administração de antidepressivos e anticonvulsivantes para dores menos bem caracterizadas (Cap. 23). O tratamento da dor associada a disfunções da ATM obedece aos mesmos princípios que se aplicam ao uso de todos os fármacos: eficácia demonstrada para o caso, uma incidência aceitável de reações adversas para a condição que está sendo tratada e segurança quando usado em numerosos pacientes por períodos prolongados.

O número crescente de pessoas idosas na população aumenta a prevalência de condições dolorosas relacionadas com a idade, tais como a osteoartrite e diversas neuropatias. Os progressos no tratamento do câncer aumentam a expectativa de vida, mas são acompanhados de aumento na incidência cumulativa de dor relacionada com o câncer e com as condições dolorosas associadas ao seu tratamento (p. ex., quimioterapia, radioterapia, cirurgia). Nesses pacientes com uma história complicada, as modalidades analgésicas atualmente disponíveis frequentemente ou não são úteis ou eficazes. Apesar dos surpreendentes avanços do nosso conhecimento sobre a neurobiologia da dor, esta continua produzindo profundo sofrimento, dominando e arruinando a vida de muitos pacientes por causa da falta de um tratamento adequado para o alívio da dor ou em consequência dos efeitos desse tratamento.

VIAS DA DOR OROFACIAL

Transdução da Dor e Transmissão na Periferia

Estímulos nociceptivos, que podem produzir lesão tecidual, são detectados pelas extremidades terminais de duas classes principais de fibras nervosas aferentes nociceptivas (detectoras da dor) (Fig. 19-1). Esses "nociceptores" estão distribuídos ao longo da pele, da mucosa oral e da polpa dentária. As fibras Aδ são fibras de condução rápida, de neurônios pouco mielinizados que respondem principalmente a estímulos nociceptivos mecânicos. Essas fibras são consideradas mediadoras do início da sensação dolorosa, que apresenta uma qualidade de percepção aguda. O segundo grupo de fibras nociceptivas compreende as fibras C, que são de neurônios não mielinizados, de condução lenta, que respondem a estímulos térmicos, mecânicos e químicos. As fibras C provavelmente medeiam a dor secundária, que ocorre após a dor aguda, fina, penetrante, e é geralmente descrita como tendo uma qualidade de percepção difusa, surda ou em queimação. Existem aproximadamente de três a cinco vezes mais fibras C que Aδ.[29]

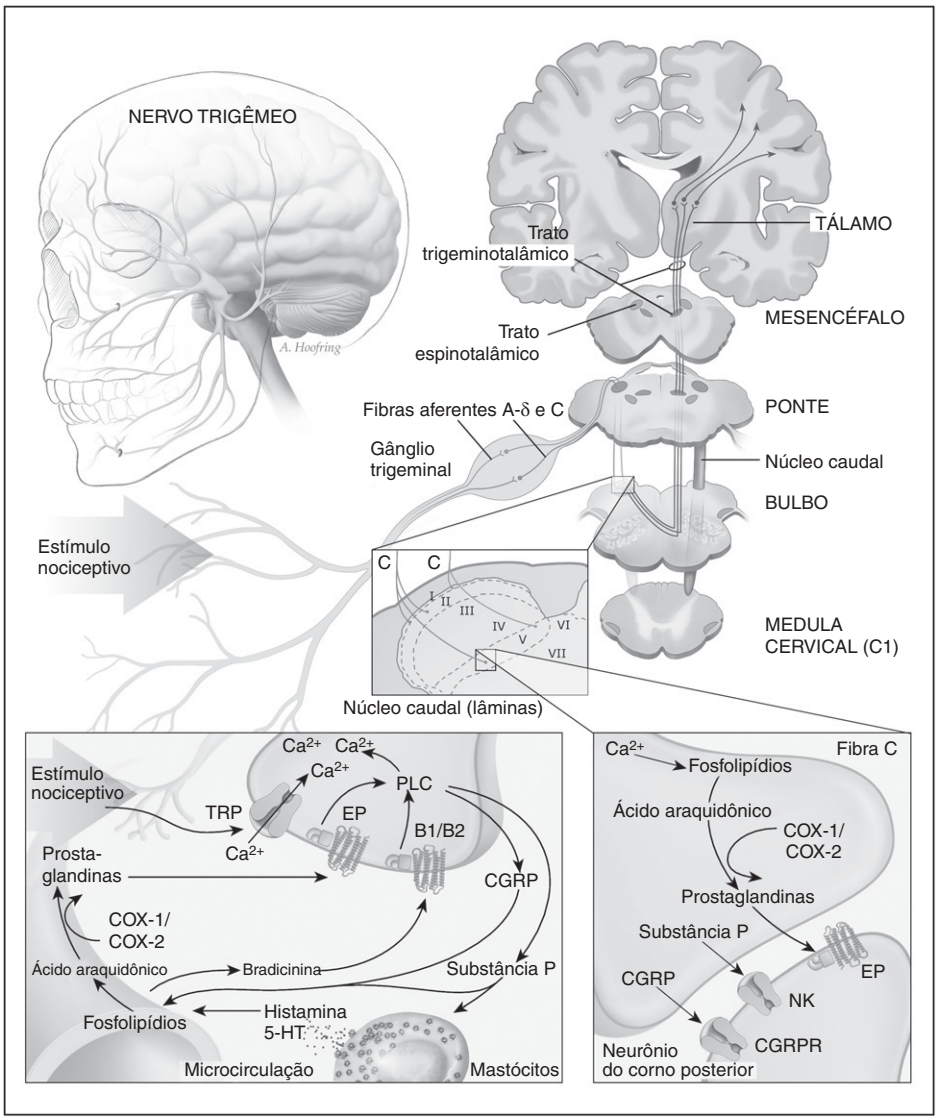


FIGURA **19-1.** Diagrama das vias nociceptivas trigeminais. Após aplicação de um estímulo nociceptivo na região orofacial, múltiplos mediadores químicos são liberados pelas células danificadas, pelas terminações nervosas locais e pelas células inflamatórias (*embaixo, à esquerda*). Alguns mediadores agem em seus receptores e ativam diretamente os nociceptores, evocando dor. Outros agem de modo conjunto e causam sensibilização do sistema nervoso. Pequenos aferentes Aδ e C fazem sinapses no núcleo caudal com neurônios trigeminotalâmicos específicos de nocicepção (*centro*). Os neurônios trigeminotalâmicos são ativados pelos neurotransmissores liberados pelos aferentes primários (*embaixo, à direita*), e a informação nociceptiva é transmitida diretamente para o tálamo e posteriormente para o córtex cerebral.

Outras classes de fibras cutâneas foram descritas, mas não estão tão bem caracterizadas.

A detecção do estímulo nociceptivo na região orofacial e a codificação da dor são veiculadas principalmente pelo sistema trigeminal. O nervo trigêmeo, ou V par craniano, tem três ramificações (ramos oftálmico, maxilar e mandibular) que inervam a maior parte da face e a porção anterior do couro cabeludo. O nervo trigêmeo também inerva as membranas mucosas da cavidade oral e as gengivas; os dentes e os maxilares; os dois terços anteriores da língua; a nasofaringe; as cavidades nasais e os seios paranasais; e uma parte das meninges. O nervo facial (VII par craniano) codifica a dor proveniente da pele da região mastoide e do meato acústico externo; a maior parte da função sensorial desse nervo está envolvida com o sentido do paladar. O nervo glossofaríngeo (IX par craniano) inerva a porção posterior da língua, a região tonsilar, a cavidade timpânica e as porções antral e oronasais da faringe. O nervo vago (X par craniano) inerva a laringe e parte da faringe, orelha e meato acústico externo. Esses nervos cranianos proveem a inervação periférica necessária para a detecção das dores orofacial e dentária.[19]

Modulação da Dor no Tronco Cerebral

As fibras Aδ e C da região orofacial transmitem sinais nociceptivos principalmente pelos ramos do nervo trigêmeo para o núcleo caudal trigeminal; as informações nociceptivas de outras regiões são transmitidas por outros nervos cranianos. A maioria dos estudos clínicos e laboratoriais indicam que o núcleo caudal é o principal ponto de retransmissão do tronco cerebral para as informações nociceptivas do trigêmeo.[36] O núcleo caudal está localizado no bulbo; sua estrutura laminar, seus tipos celulares e sua função no processamento de sinais dolorosos são similares aos da área na porção posterior da medula espinal denominada *corno posterior*.[i]

Como previamente mencionado, os aferentes de pequeno diâmetro que transmitem informação nociceptiva provinda de vários tecidos craniofaciais terminam predominantemente nas lâminas I,

[i]Nota da Revisão Científica: C*orno posterior* é denominação correta dessa formação da substância cinzenta da medula segundo a *Nomina Anatômica* vigente em português (A14.1.02.023), sendo usual agregar a expressão "*da medula*". Algumas escolas usam também o termo "*corno dorsal*" da medula, amplamente aceito por bons autores no Brasil.

II e V do núcleo caudal. Em contraste, as fibras aferentes primárias do tipo A que conduzem informação mecanossensitiva (tátil) de baixo limiar terminam principalmente nos componentes mais rostrais do complexo trigeminal do tronco cerebral e nas lâminas III e IV do núcleo caudal. Estudos mais recentes também revelaram aumento dos marcadores imuno-histoquímicos de atividade neuronal nos neurônios caudais após estimulação nociceptiva de tecidos craniofaciais.[36] Além disso, numerosos estudos que utilizam registros de microeletrodos mostraram que muitos neurônios no núcleo caudal são ativados por informação nociceptiva cutânea da região craniofacial. Por essas razões, o núcleo caudal tem sido denominado *corno posterior do bulbo*.[37]

Os cornos posteriores do bulbo e da medula contêm quatro componentes principais relacionados com o processamento de estímulos nociceptivos: terminações centrais de fibras aferentes, neurônios de circuitos locais, neurônios de projeção, e neurônios descendentes. O primeiro componente, constituído por aferentes nociceptivos primários (fibras Aδ e C), penetra no corno posterior do bulbo por meio do trato trigeminal. Os nervos que penetram no corno posterior da medula cruzam a face lateral do trato de Lissauer. Para os cornos posteriores, tanto do bulbo como da medula, as fibras Aδ e C terminam principalmente nas lâminas I, IIa e V. Os aferentes nociceptivos principais transmitem informação pela liberação sináptica de neuropeptídeos (p. ex., substância P, peptídeo relacionado com o gene da calcitonina – *calcitonin gene-related peptide* [CGRP]) e aminoácidos (p. ex., glutamato).

O segundo componente do corno posterior — os neurônios de circuitos locais — consiste em dois subtipos principais, as células da ilhota e as células limítrofes.[ii] As células da ilhota são encontradas em toda a extensão da lâmina II e são consideradas interneurônios inibitórios, possivelmente empregando ácido γ-aminobutírico (GABA) ou encefalina como neurotransmissores. Considerou-se a possibilidade de as células limítrofes, encontradas principalmente na junção entre as lâminas I e II, serem interneurônios excitatórios de transmissão de estímulos nociceptivos provenientes de aferentes primários para neurônios de projeção localizados na lâmina I. Os neurônios de circuitos locais têm função essencial na condução e modulação de sinais oriundos dos aferentes primários para os neurônios de projeção.

Os neurônios de projeção constituem o terceiro componente do corno posterior. Sua função, assim como a dos neurônios descendentes, é descrita mais adiante. Os neurônios de projeção podem ser divididos em duas classes principais: neurônios de espectro dinâmico amplo e neurônios nociceptivos específicos. Os primeiros são ativados por estímulos mecânicos de pequena intensidade, mas respondem maximamente a estímulos intensos e potencialmente lesivos aos tecidos. Em contraste, os neurônios nociceptivos específicos respondem apenas às formas nociceptivas intensas de estímulo mecânico, térmico ou químico.

Percepção da Dor e Modulação pelo Córtex Cerebral

As duas principais projeções que trazem informações nociceptivas dos cornos posteriores bulbares e espinais são o trato trigeminotalâmico e o trato espinotalâmico. Esses tratos são compostos de axônios de neurônios de espectro dinâmico amplo e neurônios nociceptivos. Tais axônios cruzam para o lado contralateral do bulbo ou da medula e sobem rostralmente até o tálamo, de onde a informação é transmitida por neurônios adicionais ao córtex cerebral (Fig. 19-1).

Colaterais axônicos dos tratos trigeminotalâmico e espinotalâmico terminam na formação reticular bulbar rostral e na matéria cinzenta periaquedutal. Os neurônios de circuitos locais e de projeção codificam informações sobre a localização, a intensidade, a duração e o tipo de estímulo nociceptivo.

O quarto componente do corno posterior é composto das terminações dos neurônios descendentes. Esses neurônios formam um importante componente do sistema modulador da dor endógena. Pelo fato de o córtex cerebral ser um importante centro para integração de todas as modalidades de percepção, juntamente com funções superiores, como a expectativa e lembrança de eventos prévios, não é surpresa que o córtex esteja envolvido com percepção e resposta à dor. As evidências sugerem que o córtex cerebral esteja envolvido no aspecto discriminatório sensorial da dor e que possa servir como ativador mais rostral do sistema analgésico endógeno.[19]

MECANISMOS PERIFÉRICOS DA DOR E AÇÕES DOS FÁRMACOS ANALGÉSICOS

Ativação de Nociceptores

A maioria dos estímulos nociceptivos é transduzida em atividade elétrica nas terminações periféricas das fibras Aδ e C por receptores específicos ou canais iônicos sensíveis a calor, estímulos mecânicos, prótons ou frio. Em neurônios nociceptivos há expressão de canais controlados por ligantes, como receptores de aminoácidos excitatórios, receptores de GABA, receptores nicotínicos de acetilcolina, receptores serotoninérgicos (triptaminérgicos ou de 5-hidroxitriptamina) e receptores P2X do trifosfato de adenosina. Esses receptores permitem que os neurônios nociceptivos primários respondam a uma ampla variedade de mediadores.[28]

Entre os diversos tipos de canais que modulam a passagem de íons carregados pela membrana, os canais de Ca^{2+} são particularmente importantes na homeostase e atividade celular; a superfície de cada célula possui milhares desses canais que controlam de forma precisa o encadeamento temporal e a entrada de Ca^{2+}. Pequenas mudanças conformacionais causam a abertura desses canais, permitindo a entrada de mais de 10 milhões de íons por segundo em cada canal. A abertura dos canais de Ca^{2+} é o elo fundamental entre a despolarização celular e a entrada de Ca^{2+}, que pode resultar em concentrações intracelulares locais de cálcio de até 100 μmol/L. A ligação subsequente do Ca^{2+} a moléculas intracelulares pode levar a muitas respostas significativas, entre as quais disparo de liberação de neurotransmissores, ativação de sistemas de segundos mensageiros e pulsos de Ca^{2+} (potenciais de ação nos quais a corrente de despolarização é conduzida predominantemente pelo Ca^{2+}).[28]

Os receptores-canais de potencial transiente (*transient receptor potential*, TRP) são a vanguarda dos sistemas sensoriais, respondendo a estímulos como temperatura, toque, dor, osmolaridade e outros. O TRPV1, também conhecido como *receptor vaniloide 1*, é um canal permeável a Ca^{2+} que é aberto por calor (>43° C) ou diminuição do pH. O TRPV1 contribui para a nocicepção térmica aguda e a hiperalgesia após agressão tecidual. O TRPV2, que é 50% idêntico ao TRPV1 em sua estrutura primária, pode mediar sensação de calor nociceptivo de limiar elevado (>52°C), provavelmente através de nociceptores Aδ pouco mielinizados. A proteína anquirina-símile com domínios transmembrana canal 1 é um canal não seletivo permeável ao Ca^{2+}, distinguido por aproximadamente 14 repetições anquirina aminoterminal. Ela é ativada por temperatura baixa nociceptiva (<15°C), mas apresenta pouca semelhança com o canal TRPV8 sensível ao mentol. Esse canal é encontrado em um subgrupo de neurônios da raiz posterior sensitivos nociceptivos em associação a canais TRPV1 sensíveis à capsaicina.[4]

A ativação dos nociceptores não é a única maneira de desencadear dor. Após agressão tecidual periférica ou lesão do sistema nervoso, as fibras sensitivas de limiar baixo, que normalmente produzem apenas sensações inócuas, tais como toque suave, podem começar a produzir dor — uma alteração substancial na especificidade funcional normal do sistema sensorial. Embora essa dor não mais represente a presença de um estímulo externo lesivo, para o indivíduo a sensação é de que a dor origina-se na periferia a partir de um estímulo nociceptivo. Com a inflamação, os componentes da "sopa inflamatória", tais como a bradicinina ou as prostaglandinas, ligam-se a receptores acoplados à proteína G e induzem a ativação de proteína quinases A e C nas terminações periféricas nociceptoras, que fosforilam canais iônicos e receptores. Em consequência, o limiar de ativação de receptores transdutores (tais como o TRPV1) é reduzido.

Uma das substâncias pró-nociceptivas mais bem estabelecida derivada das terminações nervosas é a substância P. Esse mediador causa vasodilatação e extravasamento das proteínas plasmáticas

[ii]Nota da Revisão Científica: "*Stalked cells*": células limítrofes ou células em tronco.

dos capilares, fato que contribui para o edema associado à inflamação e para a geração de bradicinina a partir do cininogênio. Em virtude de o receptor de neurocinina-1 ser o principal receptor para a substância P, a inflamação neurogênica é marcadamente atenuada por antagonistas específicos desse receptor. Outro mediador provável da inflamação neurogênica é o PRGC, que produz aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação, levando à inflamação e à sensibilidade dolorosa. As células imunológicas podem estar envolvidas na dor proveniente de inflamação e câncer, e na dor após lesões em nervos. Essas células são ativadas na periferia e no sistema nervoso central (SNC) em resposta a lesões teciduais, inflamação ou lesões mecânicas aos nervos. A reação imune pode aumentar a nocicepção através da liberação de citocinas, mas os granulócitos e os monócitos podem também promover analgesia por secreção de β-endorfina e encefalina.

Dor de Origem Inflamatória

A inflamação representa uma série complexa de eventos fisiológicos necessários para a cicatrização normal após agressão física ou infecção. Os mediadores formados durante a evolução do processo inflamatório contribuem para a gênese da dor aguda pela estimulação ou sensibilização dos neurônios aferentes primários que envolvem mecanismos periféricos e centrais. A composição bioquímica do local do tecido inflamado é complexa. Prótons, citocinas, prostanoides, leucotrienos, neuropeptídeos, histamina, bradicinina e radicais livres são os ingredientes da sopa inflamatória que define o meio bioquímico do tecido inflamado. Embora cada uma dessas espécies moleculares possa contribuir direta ou indiretamente para a inflamação, a dor de origem inflamatória possivelmente resulta de ações recíprocas entre os sinais neuronais gerados por mediadores inflamatórios, resultando em interações bioquímicas sinérgicas com os neurônios aferentes primários.

Se determinado agente bioquímico na sopa inflamatória é um contribuinte primário para a gênese da dor inflamatória, os fármacos que bloqueiem suas ações ou síntese devem promover significativa analgesia. Em modelos animais de inflamação, todos os agentes que bloqueiam as ações da histamina ou da substância P ou impedem a síntese da bradicinina ou de prostaglandinas possuem atividade analgésica. Além disso, combinações desses agentes podem exercer efeitos somatórios, o que é consistente com a visão de que a composição total da sopa inflamatória rege a gênese e a manutenção da dor de origem inflamatória.

Mecanismos Analgésicos Primariamente Periféricos

O controle farmacológico da dor pode ser realizado tanto pelo bloqueio do estímulo nociceptivo do receptor quanto pelo bloqueio dos impulsos nociceptivos ao longo do nervo periférico. Como foi mencionado anteriormente, vários agentes bioquímicos presentes em locais inflamados afetam a estimulação nociceptiva através de mecanismos diretos ou indiretos. As prostaglandinas, especialmente a PGE_2, sensibilizam terminações nervosas nociceptivas e potencializam as ações de outros mediadores inflamatórios, como a bradicinina. A sensibilização dos nociceptores periféricos é reduzida na ausência de PGE_2 e as sensações dolorosas são atenuadas. Fármacos cujo alvo é o bloqueio da síntese ou das funções de prostaglandinas devem ser analgésicos eficientes para certas dores inflamatórias.

Os fármacos aspirina-símiles (p. ex., aspirina, paracetamol e AINEs) exercem suas ações no tecido danificado. Esses fármacos inibem a geração do sinal de dor e a consequente sensibilização das terminações nervosas por meio de bloqueio da síntese de prostaglandinas.[13,14] Além disso, demonstrou-se que os AINEs possuem eficácia moderada na inibição do edema pós-operatório. Entretanto, parece existir um efeito máximo, ou efeito teto, acima do qual doses adicionais do fármaco não produzem analgesia significativamente maior. Esse efeito teto é provavelmente devido à contribuição de outros mediadores inflamatórios que não são afetados por fármacos aspirina-símiles.

O mecanismo fisiológico para a síntese de prostaglandina é a ativação da fosfolipase A_2 e da ciclo-oxigenase durante o processo de agressão tecidual (p. ex., durante cirurgia). Essa informação tem uma aplicação prática importante — o pré-tratamento de pacientes com AINEs antes da cirurgia. O racional para essa terapia é o bloqueio das enzimas antes do início da lesão tecidual. Embora as vantagens do pré-tratamento tenham sido estabelecidas com mais clareza para o ibuprofeno,[21] relata-se que vários outros fármacos (p. ex., flurbiprofeno) têm efeito analgésico. O pré-tratamento de pacientes com ibuprofeno retarda o início e reduz a magnitude da dor pós-operatória. Essa estratégia terapêutica demonstra que o conhecimento fisiológico da dor proporciona um meio pelo qual os clínicos podem melhorar os cuidados com o paciente.[19]

A inibição da síntese de prostaglandinas pode também ser realizada pela administração de glicocorticoides. Esse grupo de esteroides tem atividade anti-inflamatória muito potente. Os glicocorticoides inibem todas as fases da inflamação, incluindo a dilatação capilar, a migração leucocitária e a fagocitose. Os corticoides têm demonstrado capacidade de ativar a síntese de inibidores proteicos da fosfolipase A_2, *lipocortina*.[27] [iii] O bloqueio da formação do ácido araquidônico pela inibição da fosfolipase A_2 é uma etapa inicial da cascata e previne a formação dos produtos finais da ciclo-oxigenase e da lipoxigenase. Os glicocorticoides induzem ainda a síntese da enzima de conversão da angiotensina, uma peptidase que degrada a bradicinina e diminui a permeabilidade capilar, provavelmente pelo aumento da síntese de peptídeos promotores de estabilidade vascular ou por redução da liberação de enzimas proteolíticas.[5] Esses múltiplos mecanismos de supressão de mediadores inflamatórios provavelmente respondem pela impressionante eficácia anti-inflamatória dos corticoides.

Outra estratégia para o controle da dor periférica é o bloqueio de impulsos nociceptivos em seu trânsito ao longo do axônio do nervo. Os anestésicos locais impedem a propagação de potenciais de ação em nervos periféricos por interferência na permeabilidade dos canais de Na^+ (Cap. 16). As fibras Aδ e C são muito suscetíveis ao bloqueio pelos anestésicos locais. Foram desenvolvidos anestésicos locais com mais potência e duração de ação mais prolongada em função de melhores propriedades físico-químicas, tais como maior lipossolubilidade e ligação proteica mais extensa. A manutenção do bloqueio das fibras Aδ e C pode resultar em prolongada supressão da dor pós-operatória.

Muitos estudos indicam que o sistema imunológico pode interagir com terminações nervosas sensitivas periféricas de modo a inibir a dor no tecido inflamado. Em contraposição à visão tradicional de que a antinocicepção opioide seria mediada exclusivamente dentro do SNC, descobriram-se receptores opioides periféricos os quais, quando ativados por agonistas opioides aplicados localmente, revelaram mediar efeitos analgésicos.[41] Em nervos sensitivos periféricos encontram-se receptores opioides que são suprarregulados (*upregulated*) durante o desenvolvimento da inflamação. Seus ligantes endógenos — os peptídeos opioides — são expressos nas células imunológicas residentes no tecido inflamado. Esses achados levaram ao conceito de que essas células podem secretar peptídeos endógenos, os quais se ligam a receptores opioides localizados em nervos sensitivos e produzem analgesia, seja por inibição da excitabilidade desses nervos ou por inibição da liberação de neuropeptídeos pró-inflamatórios excitatórios.[42] É provável que os receptores opioides periféricos podem modular impulsos nervosos sensitivos de maneira similar aos receptores opioides pré-sinápticos espinais. A aplicação local de opioides exógenos[11] ou de inibidores enzimáticos que impedem a degradação dos peptídeos opioides endógenos pode proporcionar um novo mecanismo de controle da dor, causando analgesia sem efeitos colaterais centrais.

MECANISMOS CENTRAIS DA DOR E AÇÕES DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS

Neurotransmissores Envolvidos na Sinalização Nociceptora

As terminações centrais dos aferentes trigeminais nociceptores primários no núcleo caudal contêm certos aminoácidos (p. ex.,

[iii]Nota da Revisão Científica: Essa família de proteínas há tempos recebe a denominação "anexinas". Entre elas, a que apresenta particular interesse no contexto da inibição da fosfolipase A_2 é a anexina-1 (ver Cap. 35, pág. 542).

glutamato) e neuropeptídeos (p. ex., substância P, PRGC) excitatórios que transmitem os sinais nociceptivos para neurônios trigeminais de segunda ordem. Na lâmina II, os axônios da maioria dos neurônios da substância gelatinosa ramificam-se localmente dentro do complexo trigeminal no tronco cerebral e liberam substâncias neuromodulatórias, tais como encefalina ou GABA. A substância gelatinosa recebe uma combinação de estímulos provenientes de outras áreas no cérebro e estímulos aferentes craniofaciais, e constitui um dos principais locais em que os aferentes periféricos e os centros cerebrais modulam a transmissão somatossensorial.[37] O glutamato é um neurotransmissor excitatório particularmente importante nos mecanismos nociceptivos trigeminais.[12] Este mediador é liberado pelas terminações centrais dos aferentes nociceptivos trigeminais e ativa os neurônios nociceptores do núcleo caudal. Esse processo envolve dois diferentes receptores ionotrópicos para glutamato — receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) e ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propiônico (AMPA) — bem como receptores metabotrópicos.

A substância P e o receptor da neurocinina-1 estão concentrados também em terminações aferentes nas lâminas superficial e profunda do núcleo caudal, onde predominam neurônios nociceptores. Relata-se que a estimulação craniofacial nociceptiva provoca liberação de substância P no núcleo caudal, presumivelmente pelas terminações aferentes nociceptoras na substância gelatinosa, e a substância P liberada age através de receptores de neurocininas para causar uma estimulação retardada, embora prolongada, dos neurônios nociceptores.

Convergência Central dos Neurônios Sinalizadores de Dor

Muitos neurônios nociceptores e de espectro dinâmico amplo podem ser excitados por estimulação de campos receptores cutâneos ou mucosos e parecem desempenhar função importante na localização, detecção e discriminação de estímulos nociceptivos superficiais. Esses mesmos neurônios podem também ser estimulados por aferentes periféricos provenientes de outros tecidos, tais como vasos sanguíneos cerebrais, polpa dentária, ATM ou músculo. Os extensos padrões de convergência de impulsos aferentes são particularmente característicos de neurônios nociceptivos específicos e de espectro dinâmico amplo no núcleo caudal. A presença de um campo receptor superficial e de um campo receptor profundo para a maioria desses neurônios pode explicar o porquê de a dor profunda ser mal localizada e contribui para a propagação e orientação da dor típica de condições dolorosas profundas que envolvem a ATM e musculatura associada. A má localização da dor e a frequente ocorrência da dor referida com odontalgia e cefaleia podem estar relacionadas também com padrões de convergência análogos da polpa dentária e aferentes cerebrovasculares para os neurônios nociceptivos.

Desenvolvimento de Sensibilização Central

A convergência de impulsos aferentes pode contribuir também para as alterações neuronais centrais que podem ser induzidas por inflamação ou agressão a tecidos ou neurônios periféricos. Várias substâncias químicas liberadas de tecidos periféricos e de terminações nervosas aferentes primárias por agressão ou inflamação tecidual podem aumentar a excitabilidade de nociceptores periféricos. Esse aumento na excitabilidade produz uma enorme salva de impulsos aferentes primários nociceptivos sobre o SNC. A aferência nociceptiva pode ser aumentada também por lesões ou agressões a nervos periféricos. Qualquer que seja a causa, essas salvas nociceptivas aferentes podem causar alterações funcionais prolongadas no núcleo caudal (e no corno posterior da medula), coletivamente denominadas *sensibilização central*. A atividade aferente nociceptiva causada por lesão ou inflamação da polpa dentária, da ATM ou dos músculos induz atividade espontânea, expansão do campo receptor, redução do limiar de ativação e aumento das respostas dos neurônios nociceptivos específicos e de espectro dinâmico amplo que podem incluir um aumento gradual da resposta a uma série de impulsos nociceptivos repetitivos.[37]

Essas alterações indicam que os estímulos aferentes e os circuitos do tronco cerebral não são uma "rede rígida", mas refletem mudanças neuroplásticas nos campos receptores e nas propriedades de resposta dos neurônios nociceptivos. Considera-se que as alterações são consequência, pelo menos em parte, do desbloqueio e da aumentada eficácia da extensa chegada aferente convergente para os neurônios nociceptivos anteriormente mencionados. As respostas dos neurônios a esses impulsos são aumentadas, e seus campos receptores ampliam-se, refletindo uma maior quantidade de aferência mais eficiente. Essa sensibilização central é aparentemente produzida por uma cascata de eventos que se inicia com a salva de aferentes nociceptivos que provocam liberação central de vários mediadores químicos, entre os quais a substância P (mencionada previamente). Essas substâncias prolongam a despolarização neuronal e aumentam a excitabilidade dos neurônios nociceptivos por ações em receptores de glutamato e receptores acoplados à proteína G.

A ativação desses receptores está associada à remoção do bloqueio voltagem-dependente do receptor NMDA por Mg^{2+}, à entrada de cálcio nos neurônios, à fosforilação do receptor NMDA e à alteração da cinética neuronal. Essas alterações podem envolver também outros receptores de aminoácidos excitatórios ionotrópicos e metabotrópicos, neurotrofinas e quinases ativas na fosforilação de receptores. Uma perda dos processos inibitórios centrais pode contribuir para a excitabilidade neuronal aumentada, que é característica da sensibilização central.[7]

O estado de excitação central aumentada depende inicialmente dos impulsos nociceptivos aferentes provenientes da periferia, mas sua manutenção pode não depender totalmente da aferência proveniente da periferia. A sensibilização central pode perdurar por dias ou semanas e é provável que contribua para a dor persistente e para a dor espontânea e sensibilidade que caracterizam muitos casos clínicos de lesão ou inflamação. A sensibilização central pode explicar a hiperalgesia que é uma característica de muitas condições dolorosas persistentes, em virtude do aumento da excitabilidade para a imergência nociceptiva em fibras Aδ e C que ela produz em neurônios nociceptivos centrais. A sensibilização central pode também causar impulsos aferentes mecanossensitivos de baixo limiar (que não estão normalmente associados à dor) para servir como sinais nociceptivos após agressão periférica ou inflamação e poderia contribuir para a alodínia que está frequentemente associada a condições dolorosas. A sensibilização periférica pode contribuir também para a hiperalgesia e a alodínia através de aumento da excitabilidade e diminuição do limiar de ativação dos aferentes primários. Muitas condições dolorosas podem envolver uma combinação de fenômenos de sensibilização periférica e central.[37]

Efeitos Centrais de Fármacos Opioides

O controle farmacológico tradicional da dor usualmente envolve a administração de analgésicos opioides. Os analgésicos opioides parenterais são o padrão de tratamento da dor grave em pacientes hospitalizados. A profunda eficácia analgésica dos fármacos opioides provém da sua capacidade de mimetizar as ações da família de peptídeos opioides endógenos. Pelo fato de os opioides endógenos e seus receptores estarem presentes em todos os níveis do sistema analgésico endógeno, os fármacos opioides podem ativar esse sistema de forma a bloquear a transmissão de sinais nociceptivos em cornos posteriores bulbares e espinais. A eficácia da maioria dos opioides administrados por via oral é pequena. Um problema adicional associado aos opioides é a sua propensão em causar náusea em pacientes ambulatoriais. Os opioides para muitas dores orofaciais estão, portanto, limitados a um papel coadjuvante. A combinação de um fármaco aspirina-símile com um opioide geralmente aumenta a analgesia, porém à custa de uma maior incidência de efeitos colaterais.[19]

Em geral reconhecem-se três classes de receptores opioides, e as observações experimentais indicam que um mecanismo de ação comum dos opioides é a inibição celular da atividade neuronal. Embora os efeitos inibitórios dos opioides possam ser dependentes da célula, as evidências conseguidas sugerem a existência de relação com bloqueio mediado por receptor dos canais de Ca^{2+} controlados por voltagem, com ativação de canais de K^+ retificadores de entrada e com inibição da atividade da adenilil ciclase. Entretanto, os efeitos dos opioides sobre neurônios sensitivos são inibitórios e excitatórios, e esses fármacos podem suprimir uma

corrente de entrada Na^+-dependente. Encontram-se elevados níveis tanto de peptídeos opioides endógenos como de receptores opioides no interior da substância cinzenta periaquedutal, na região ventral rostral do bulbo e em seu corno posterior, e os neurônios dessas áreas podem ser ativados por opioides. Uma vez que os receptores opioides geralmente produzem efeitos inibitórios sobre o disparo neuronal, a capacidade dos peptídeos opioides endógenos ou dos fármacos opioides para ativar neurônios nessas regiões cerebrais depende do arranjo anatômico através do qual os receptores opioides inibem interneurônios GABAérgicos (inibitórios). Os neurônios da região ventral rostral do bulbo que se projetam para o corno posterior ativam interneurônios encefalinérgicos que estão localizados no corno posterior.[28]

O GABA está presente em interneurônios inibitórios amplamente diversificados e em neurônios de projeção localizados em todo o cérebro. O papel amplamente variado e disseminado do GABA como transmissor inibitório é confirmado por evidências que correlacionam numerosos distúrbios neuropsiquiátricos com função alterada de GABA e com a degradação de neurônios GABAérgicos. No passado, acreditava-se que a ação do GABA fosse somente inibitória, com base na observação de que a ativação do receptor GABA afasta o potencial de membrana da célula do limiar do potencial de ação. Entretanto, o papel do GABA é mais complexo. Durante o desenvolvimento, o GABA também pode atuar como transmissor excitatório, causando despolarização neuronal.

Ações Analgésicas dos Fármacos Antidepressivos

A analgesia descendente recebe a contribuição de projeções descendentes noradrenérgicas provenientes do *locus ceruleus*[iv] ou de núcleos noradrenérgicos relacionados na ponte dorsal; tais projeções exercem efeito inibitório sobre neurônios do corno posterior. As ações da norepinefrina na analgesia descendente podem explicar os efeitos analgésicos dos antidepressivos tricíclicos, inclusive os inibidores seletivos da recaptura de norepinefrina, que são em geral eficazes no tratamento da dor neuropática. Embora muitos indivíduos com dor neuropática crônica apresentem quadro de depressão, os efeitos analgésicos desses agentes são claramente independentes dos seus efeitos antidepressivos, dado que os efeitos analgésicos ocorrem com doses menores e períodos de tratamento mais curtos.

INFLUÊNCIAS MOLECULARES E GENÉTICAS SOBRE A DOR E AS AÇÕES DE FÁRMACOS ANALGÉSICOS

Na atualidade tem havido progresso no conhecimento sobre os mecanismos moleculares e celulares que operam nas vias sensitivas de modo a gerar os sinais neurais que são por fim interpretados como dor.[35] Hoje, é possível ter acesso à totalidade de vias que podem ser relevantes para a doença ou para as respostas a fármacos em nível de DNA, RNAm e proteínas.

Apresentam-se traços mendelianos quando uma mutação isolada em um *locus* redunda em grandes e frequentemente bem definidos efeitos fenotípicos. Em contraste com os traços mendelianos, a dor é um daqueles traços complexos em que muitos genes estão envolvidos, cada um geralmente contribui com uma pequena parte do efeito global. Estimativas de hereditariedade moderada apresentaram concordância com achados que mostram que em seres humanos as respostas a estímulos dolorosos estão vinculadas a polimorfismos específicos.[25,39,43] Para traços tais como diferenças individuais na sensibilidade à dor, as variações não são geralmente atribuídas a diferentes alelos em um *locus* único. Pelo contrário, muitos genes diferentes, cada qual com variações alélicas, contribuem para a variabilidade total observada em determinado traço, sem que um gene em particular exerça grande efeito especial. Um determinado fenótipo é resultado da soma global dos efeitos de todos os numerosos *loci* contribuintes.[34] Determinados genes (p. ex., os dos receptores opioides ou do citocromo P450) estão envolvidos em muitos tipos diferentes de dor. Entretanto, a falta de concordância em termos de sensibilidade à dor sugere que não existe um fenótipo "global" insensível (ou sensível) de dor. Chama a atenção o pouco que se sabe sobre a arquitetura genética subjacente à dor. Desde a finalização do sequenciamento do genoma humano, projetos que visam identificação de variações genéticas (*SNP Consortium*, *International HapMap Project*) oferecem novas oportunidades para revelar a complexa base genética de anomalias não mendelianas, com base em estudos em associação em larga escala sobre o genoma.

O influxo (*input*) sensorial em seres humanos é filtrado pela composição genética do indivíduo e outros fatores como experiências prévias, *status* fisiológico atual, avaliação própria (idiossincrática), expectativas, estado de humor atual e ambiente sociocultural.[46] Essas influências manifestam-se em forma de variações quanto à sensibilidade, percepção e tolerância à dor. A contribuição relativa e as interações entre esses múltiplos fatores que culminam nas variações individuais quanto à dor são atualmente desconhecidas. Um dos mecanismos subjacentes que medeiam a influência dos fatores ambientais sobre a sensibilidade à dor é o fenômeno epigenético. Embora alterações epigenéticas (p. ex., metilação ou acetilação do DNA) não induzam deterioração de sequência, elas ainda assim têm influência sobre a expressão genética, culminando em alterações fenotípicas. É provável que a expressão de genes relacionados com a dor também possam ser afetados por tais fatores epigenéticos. Até mesmo gêmeos monozigotos mostram enormes diferenças em seus perfis epigenéticos, e esse fato pode explicar diferenças comportamentais entre gêmeos geneticamente idênticos.[15] A primeira evidência de modificação epigenética da dor em animais foi relatada mais recentemente.[3]

Reações adversas a medicamentos prescritos causam pelo menos 100.00 mortes por ano nos Estados Unidos e são responsáveis por mais de 10% das admissões hospitalares em alguns países da Europa.[1] Espera-se que estudos farmacogenéticos desvendem cada vez mais as relações entre a hereditariedade e a variabilidade individual de resposta a fármacos (Cap. 4), de modo a estabelecer associações de valor prognóstico entre o genótipo e a resposta a fármacos analgésicos. Mais provavelmente, os preditores genéticos serão usados para evitar os efeitos adversos ou selecionar quais fármacos, entre as várias opções, possam ter mais eficácia. Já foram relatados achados farmacogenéticos iniciais para analgésicos, inclusive inibidores da ciclo-oxigenase e fármacos opioide-símiles.* Tais relatos fundamentam a visão de que provavelmente nenhum analgésico isoladamente possa reduzir todas as formas de dor em todos os pacientes. Mesmo para um paciente individual com uma determinada condição dolorosa, os mecanismos genéticos moleculares subjacentes à dor e as respostas analgésicas a ela podem mudar com o passar do tempo.

Atualmente há progressos na análise dos perfis genômico e epigenômico do indivíduo que empregam tecnologias de sequenciamento de última geração.[20] O sequenciamento *de novo* do genoma integral ou o estabelecimento do perfil epigenético de indivíduos especiais — tais como uma pessoa absolutamente insensível à capsaicina[31] — pode proporcionar profundas revelações sobre os mecanismos da dor. Na medida da ampliação do conhecimento sobre os mecanismos moleculares e celulares juntamente com os avanços tecnológicos, é provável que, no futuro, as prescrições de medicamentos sejam adaptadas individualmente com base em perfis genético e epigenético para tratamento de doenças comuns ou para reduzir o risco de reações adversas.[17]

ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS PARA O USO DE FÁRMACOS ANTINOCICEPTIVOS

Prevenção da Dor

A intervenção da chegada de estímulos nociceptivos ao SNC, especialmente no período perioperatório, também interfere nos processos que contribuem para o desenvolvimento de sensibilização central. A consequência da sensibilização central é que sensa-

[iv]Nota da Revisão Científica: No original, "*locus coeruleus*". Há vacilação na forma latina dessa formação anatômica. No Brasil, a *Terminologia Anatômica* em vigor registra *locus caeruleus*. Para textos em português, recomenda *locus ceruleus*.

*Referências 1, 23, 24, 30, 32, 33, 40 e 47.

ções inócuas podem ser interpretadas como dolorosas (hiperalgesia central) e podem persistir bem depois de o estímulo iniciador ter cessado. Esse fenômeno e o processo correlato de sensibilização dos nociceptores são provavelmente aditivos e contribuem para a intensidade e a duração da dor no período pós-operatório. O reconhecimento da possível importância clínica do desenvolvimento da sensibilização central tem levado à tentativa de bloquear seu desenvolvimento e minimizar a dor pós-operatória, além de reduzir o uso de analgésicos no período de recuperação. A possibilidade de reduzir o uso de analgésicos é particularmente desejável em pacientes ambulatoriais, que são muito mais sensíveis aos efeitos adversos de fármacos opioides. A redução da dor e dos efeitos farmacológicos adversos torna o período pós-operatório menos desagradável, facilita o retorno às ocupações normais e provavelmente diminui a apreensão quanto aos procedimentos clínicos futuros.

A aplicação dessas observações e hipóteses ao controle da dor no ambiente odontológico pode ser facilmente alcançada com os fármacos atualmente disponíveis. O uso de AINE ou de um anestésico local de longa duração de ação antes de um procedimento odontológico proporciona menor dor durante as primeiras quatro a oito horas pós-operatórias[8,9] e parece atenuar a intensidade da dor nos dois a três dias posteriores.[18] A administração de um AINE antes do início da dor bloqueia a liberação de mediadores inflamatórios (p. ex., prostaglandinas) que contribuem para a sensibilização dos nociceptores periféricos. Após pré-tratamento com um AINE, os pacientes apresentam início muito mais lento e menor intensidade de dor no período pós-operatório, diminuindo a imergência (*input*) nociceptiva e o desenvolvimento de sensibilização central. A combinação do pré-tratamento com AINE e o uso de anestésicos locais de longa duração de ação reduzem significativamente a dor após cirurgia oral; muitos pacientes relatam pouca dor nas primeiras seis a sete horas pós-operatórias e dor reduzida nas 24 e 48 horas seguintes em comparação com o tratamento padrão.

Controle da Dor

AINEs como o ibuprofeno estão entre os fármacos mais amplamente utilizados para dor de origem dentária e na maioria dos estudos mostram-se em geral mais eficazes que a aspirina, o paracetamol ou opioides orais, presumivelmente porque a inflamação é causa da maioria das dores odontogênicas e também por causa dos efeitos anti-inflamatórios próprios dos AINEs. Quando possível, o tratamento com AINE é preferível para pacientes ambulatoriais que geralmente apresentam elevada incidência de efeitos colaterais quando os opioides são administrados. Os AINEs também causam discreta redução do edema após procedimentos cirúrgicos, proporcionando benefício terapêutico adicional sem os potenciais riscos da administração de esteroides. Essas considerações e a vasta experiência obtida em 25 anos de prática clínica com o ibuprofeno fazem dos AINEs a classe farmacológica de escolha para dor de origem dentária para pacientes que não tenham contraindicações ao seu uso.

As limitações dos AINEs orais para dores odontogênicas incluem o lento início de ação comparado com um opioide injetável, a ineficácia de promover alívio consistente de dor grave e a aparente ausência de eficácia quando administrado repetidamente para a dor crônica. Para pacientes que não apresentam alívio satisfatório com o uso de um AINE isoladamente, a combinação deste com um opioide pode proporcionar analgesia aditiva, mas será acompanhada de efeitos colaterais mais frequentes. Os Capítulos 20 e 21 revisam a farmacologia dos opioides e dos AINEs, e o uso clínico desses agentes para a dor aguda é discutido no Capítulo 47.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbott A: With your genes? Take one of these, three times a day. *Nature* 425:760-762, 2003.
2. Berggren U, Meynert G: Dental fear and avoidance: causes, symptoms, and consequences. *J Am Dent Assoc* 109:247-251, 1984.
3. Chiechio S, Zammataro M, Morales ME, et al: Epigenetic modulation of mGlu2 receptors by histone deacetylase inhibitors in the treatment of inflammatory pain. *Mol Pharmacol* 75:1014-1020, 2009.
4. Clapham DE: TRP channels as cellular sensors. *Nature* 426:517-524, 2003.
5. Di Rosa M, Calignano A, Carnuccio R, et al: Multiple control of inflammation by glucocorticoids. *Agents Actions* 17:284-289, 1986.
6. Diatchenko L, Slade GD, Nackley AG, et al: Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet* 14:135-143, 2005.
7. Dickenson A: Pharmacology of pain transmission and control. In Campbell JN, editor: *Pain 1996—an updated review*, Seattle, 1996, IASP Press.
8. Dionne RA, Campbell RA, Cooper SA, et al: Suppression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen, and acetaminophen plus codeine. *J Clin Pharmacol* 23:37-43, 1983.
9. Dionne RA, Cooper SA: Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 45:851-856, 1978.
10. Dionne RA, Gordon SM, McCullagh LM, et al: Assessing the need for anesthesia and sedation in the general population. *J Am Dent Assoc* 129:167-173, 1998.
11. Dionne RA, Lepinski AM, Gordon SM, et al: Analgesic effects of peripherally administered opioids in clinical models of acute and chronic inflammation. *Clin Pharmacol Ther* 70:66-73, 2001.
12. Dubner R, Basbaum A: Spinal dorsal horn plasticity following tissue or nerve injury. In Wall RD, Melzack R, editors: *Textbook of pain*, London, 1994, Churchill Livingstone.
13. Ferreira SH, Moncada S, Vane JR: Prostaglandins and the mechanism of analgesia produced by aspirin-like drugs. *Br J Pharmacol* 49:86-97, 1973.
14. Flower RJ, Blackwell GJ: Anti-inflammatory steroids induce biosynthesis of a phospholipase A2 inhibitor which prevents prostaglandin generation. *Nature* 278:456-459, 1979.
15. Fraga MF, Ballestar E, Paz MF, et al: Epigenetic differences arise during the lifetime of monozygotic twins. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:10604-10609, 2005.
16. Gatchel RJ, Ingersoll BD, Bowman L, et al: The prevalence of dental fear and avoidance: a recent survey study. *J Am Dent Assoc* 107:609-610, 1983.
17. Goldstein DB, Tate SK, Sisodiya SM: Pharmacogenetics goes genomic. *Nat Rev Genet* 4:937-947, 2003.
18. Gordon SM, Brahim JS, Dubner R, et al: Attenuation of pain in a randomized trial by suppression of peripheral nociceptive activity in the immediate postoperative period. *Anesth Analg* 95:1351-1357, 2002.
19. Hargreaves KM, Milam SB: Mechanisms of orofacial pain and analgesia. In Dionne RA, Phero J, Becker D, editors: *Management of pain and anxiety in the dental office*, ed 2, Philadelphia, 2002, Saunders.
20. Ionita-Laza I, Lange C, Laird NM: Estimating the number of unseen variants in the human genome. *Proc Natl Acad Sci U S A* 106:5008-5013, 2009.
21. Jackson DL, Moore PA, Hargreaves KM: Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain. *J Am Dent Assoc* 119:641-647, 1989.
22. Kim H, Neubert JK, San Miguel A, et al: Genetic influence on variability in human acute experimental pain sensitivity associated with gender, ethnicity and psychological temperament. *Pain* 109:488-496, 2004.
23. Kim H, Ramsay E, Lee H, et al: Genome-wide association study of acute post-surgical pain in humans. *Pharmacogenomics* 10:171-179, 2009.
24. Lee YS, Kim H, Wu TX, et al: Genetically mediated interindividual variation in analgesic responses to cyclooxygenase inhibitory drugs. *Clin Pharmacol Ther* 79:407-418, 2006.
25. MacGregor AJ: The heritability of pain in humans. In Mogil J, editor: *The genetics of pain*, Seattle, 2004, IASP Press.
26. Mogil JS, Wilson SG, Chesler EJ, et al: The melanocortin-1 receptor gene mediates female-specific mechanisms of analgesia in mice and humans. *Proc Natl Acad Sci U S A* 100:4867-4872, 2003.
27. Munck A, Guyre PM, Holbrook NJ: Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr Rev* 5:25-44, 1984.
28. Nestler EJ, Hyman SE, Malenka RC, editors: *Molecular neuropharmacology: a foundation for clinical neuroscience*, New York, 2001, McGraw-Hill.
29. Ochoa J, Mair WG: The normal sural nerve in man, I: ultrastructure and numbers of fibres and cells. *Acta Neuropathol* 13:197-216, 1969.
30. Papafili A, Hill MR, Brull DJ, et al: Common promoter variant in cyclooxygenase-2 represses gene expression: evidence of role in acute-phase inflammatory response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:1631-1636, 2002.

31. Park JJ, Lee J, Kim MA, et al: Induction of total insensitivity to capsaicin and hypersensitivity to garlic extract in human by decreased expression of TRPV1. *Neurosci Lett* 411:87-91, 2007.
32. Rakvag TT, Klepstad P, Baar C, et al: The Val158Met polymorphism of the human catechol-O-methyltransferase (COMT) gene may influence morphine requirements in cancer pain patients. *Pain* 116:73-78, 2005.
33. Reyes-Gibby CC, Shete S, Rakvag T, et al: Exploring joint effects of genes and the clinical efficacy of morphine for cancer pain: OPRM1 and COMT gene. *Pain* 130:25-30, 2007.
34. Risch NJ: Searching for genetic determinants in the new millennium. *Nature* 405:847-856, 2000.
35. Scholz J, Woolf CJ: Can we conquer pain? *Nat Neurosci* 5(Suppl):1062-1067, 2002.
36. Sessle BJ: Acute and chronic craniofacial pain: brainstem mechanisms of nociceptive transmission and neuroplasticity, and their clinical correlates. *Crit Rev Oral Biol Med* 11:57-91, 2000.
37. Sessle BJ, Iwata K: Central nociceptive pathways. In Sessle BJ, Lavigne GJ, Lund JP, et al, editors: *Orofacial pain: from basic science to clinical management. The transfer of knowledge in pain research to education*, ed 2, Chicago, 2008, Quintessence.
38. Shabalina SA, Zaykin DV, Gris P, et al: Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants. *Hum Mol Genet* 18:1037-1051, 2009.
39. Solovieva S, Kouhia S, Leino-Arjas P, et al: Interleukin 1 polymorphisms and intervertebral disc degeneration. *Epidemiology* 15:626-633, 2004.
40. Stamer UM, Lehnen K, Hothker F, et al: Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain* 105:231-238, 2003.
41. Stein C, Hassan AH, Lehrberger K, et al: Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet* 342:321-324, 1993.
42. Stein C, Schaffer M, Cabot PJ, et al: Opioids and inflammation. In Borsook D, editor: *Molecular neurobiology of pain*, Seattle, 1997, IASP Press.
43. Strachan T, Read AP, editors: *Human molecular genetics*, New York, 2004, Garland Science.
44. Tegeder I, Costigan M, Griffin RS, et al: GTP cyclohydrolase and tetrahydrobiopterin regulate pain sensitivity and persistence. *Nat Med* 12:1269-1277, 2006.
45. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, et al: Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 48:945-952, 1990.
46. Turk DC: Remember the distinction between malignant and benign pain? Well, forget it. *Clin J Pain* 18:75-76, 2002.
47. Ulrich CM, Bigler J, Sibert J, et al: Cyclooxygenase 1 (COX1) polymorphisms in African-American and Caucasian populations. *Hum Mutat* 20:409-410, 2002.

CAPÍTULO 20

Analgésicos Opioides e Antagonistas

MICHAEL H. OSSIPOV, GERALD F. GEBHART E FRANK PORRECA

Os opioides são utilizados principalmente para o alívio da dor e, consequentemente, encontram ampla aplicação na Odontologia. Os opioides também apresentam efeitos antitussígeno (supressor da tosse) e antidiarreico, além de vários efeitos adversos, como sedação e sonolência, obstipação indesejada, náuseas e vômitos, depressão respiratória e retenção urinária. O uso repetido de opioides para controle da dor pode levar a tolerância analgésica e dependência física e eventualmente psíquica. Apesar dessas deficiências, nenhum outro fármaco é mais eficaz como analgésico que os opioides. Três grupos de agentes opioides são discutidos no presente capítulo: agonistas puros, antagonistas puros e os agonistas-antagonistas, que são compostos que possuem, na mesma molécula, propriedades agonistas e antagonistas. Os fármacos que são agonistas puros e aqueles que são agonistas-antagonistas são utilizados principalmente para alívio da dor; os antagonistas puros previnem ou revertem os efeitos dos agonistas puros e agonistas-antagonistas mistos, sendo usados principalmente para reverter a intoxicação por opioides.

ANALGÉSICOS OPIOIDES

A morfina, o protótipo dos analgésicos opioides, e a codeína são alcaloides fenantrênicos naturais contidos no ópio, que é derivado da papoula, *Papaver somniferum*. Após o corte das cápsulas das sementes verdes da planta, o exsudato leitoso é coletado e seco, de onde o pó é obtido. Dependendo da fonte, o pó de ópio contém 5 a 20% de morfina, 0,5 a 2,5% de codeína, e muitos outros alcaloides. Nenhum dos outros alcaloides é terapeuticamente útil no controle da dor; um dos componentes, a papaverina, tem sido utilizada como relaxante da musculatura lisa.

As primeiras descrições documentadas sobre a *Papaver somniferum* surgiram aproximadamente em 1550 a.C. no papiro de Ebers do antigo Egito.[35] Mais tarde, no século III a.C., os escritos do filósofo grego Teofrasto continham referências ao suco de papoula. O princípio ativo analgésico e constipante da papoula não foi isolado e o fármaco não recebeu nenhuma denominação até 1806, quando Sertürner isolou do ópio pela primeira vez a morfina (de Morfeu, deus grego do sono) e descreveu suas propriedades. Os analgésicos opioides atualmente disponíveis, além de morfina e codeína, são congêneres semissintéticos da morfina (p. ex., hidromorfona, oximorfona, hidrocodona e oxicodona) ou totalmente sintéticos (p. ex., petidina, fentanila, metadona e propoxifeno).

Fundamentos das Ações dos Opioides

Os mecanismos pelos quais os opioides agem em locais específicos no sistema nervoso central (SNC) e em sítios periféricos produzindo seus efeitos são bastante bem compreendidos. No início dos anos 1970, foram revelados sítios de ligação no SNC que se combinavam com opioides de maneira estereoespecífica, saturável e reversível.[37] Posteriormente, demonstrou-se que esses receptores eram efetores naturais de ação dos opioides; ou seja, através da ligação dos opioides a esses receptores produziam-se efeitos farmacológicos específicos. Naturalmente, a descoberta dos receptores opioides levantou questões sobre seu significado biológico, estimulando a pesquisa que levou à descoberta dos receptores opioides endógenos e peptídeos com atividade opioide. Posteriormente, foram caracterizadas várias famílias de peptídeos opioides endógenos e numerosos receptores opioides.

Peptídeos opioides endógenos

Há quatro famílias de peptídeos opioides endógenos: endomorfinas, endorfinas, encefalinas e dinorfinas. A Figura 20-1 ilustra suas derivações biológicas e as relações estruturais. As encefalinas pentapeptídicas — metionina-encefalina (met-encefalina) e leucina-encefalina (leu-encefalina) — foram os primeiros opioides endógenos descobertos.[13] Posteriormente, demonstrou-se que esses peptídeos são potentes agonistas do receptor opioide nos mesmos sistemas biológicos em que a morfina tem atividade. Inicialmente, acreditava-se que as encefalinas eram derivadas de um peptídeo maior de 91 aminoácidos, a β-lipotropina, mas atualmente está esclarecido que a β-lipotropina dá origem a um grupo separado de peptídeos opioides, as endorfinas (ver adiante).

A endomorfina-1 e a endomorfina-2 são peptídeos opioides endógenos recentemente descobertos.[47] Ambos são tetrapeptídeos curtos (NH_2-Tir-Pro-Trp/Fen-Fen-$CONH_2$), estruturalmente distintos dos demais peptídeos opioides (ver adiante). As endorfinas foram localizadas em áreas do SNC associadas ao processamento da dor (p. ex., no corno posterior da medula, núcleo do trigêmeo, substância cinzenta periaquedutal do mesencéfalo) e nas terminações dos neurônios sensoriais que terminam no corno posterior da medula. Embora já sejam conhecidos os genes para endorfinas, encefalinas e dinorfinas, o gene para as endomorfinas ainda espera ser isolado.

O precursor das encefalinas, a proencefalina, está presente no SNC e na medula suprarrenal. Embora a proencefalina no cérebro seja semelhante, se não idêntica, à proencefalina na medula suprarrenal, o processamento do grande polipeptídeo precursor é diferente nas duas localidades. No cérebro, a clivagem da proencefalina geralmente é mais completa e os produtos predominantes são encefalinas livres (quatro cópias de met-encefalina, uma cópia de leu-encefalina e uma cópia de um heptapeptídeo e de um octapeptídeo). Na medula suprarrenal, predominam grandes polipeptídeos que contêm encefalina.

A prodinorfina é o precursor comum de vários peptídeos opioides maiores, três dinorfinas e duas neoendorfinas, todos partilhando com as encefalinas a mesma sequência N-terminal de aminoácidos: NH_2-Tir-Gli-Gli-Fen-Met/Leu. Os produtos de prodinorfina são frequentemente encontrados em associação às encefalinas no SNC.

As endorfinas são um grupo de peptídeos endógenos de maior tamanho e são distribuídos de maneira diferente no SNC em comparação com as endomorfinas, encefalinas ou dinorfinas. O precursor das endorfinas, a pro-opiomelanocortina, dá origem a vários

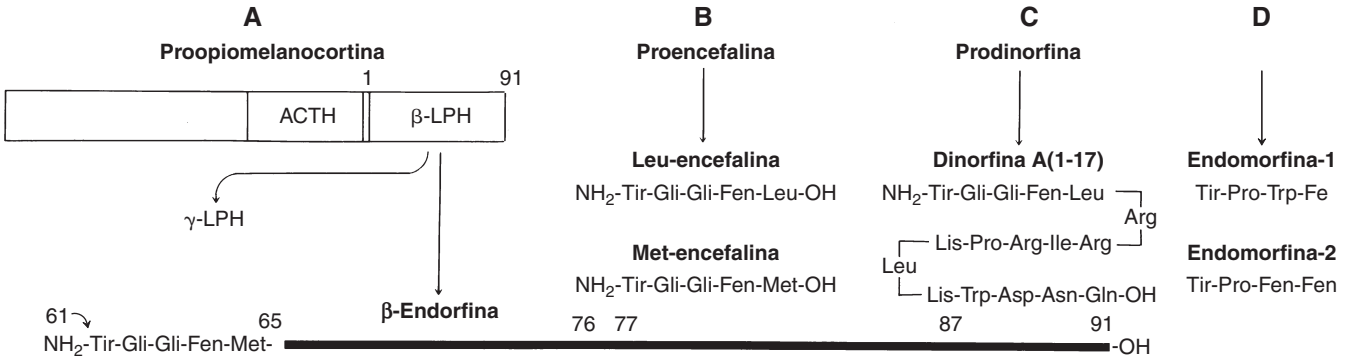


FIGURA **20-1** Derivações e estruturas de opioides endógenos. **A**, Endorfinas. Produtos de proteólise do hormônio hipofisário β-lipotropina (β-*LPH*), as endorfinas são, em última análise, derivadas da molécula precursora proopiomelanocortina. Outros peptídeos de importância biológica obtidos a partir da proopiomelanocortina incluem o hormônio adrenocorticotrópico (*ACTH*), a γ-lipotropina (γ-*LPH*) e várias melanotropinas (não ilustrado). A sequência inicial de aminoácidos da β-endorfina é mostrada (*abaixo, à esquerda*) para ilustrar sua relação estrutural com as encefalinas e dinorfinas; os números referem-se aos resíduos de aminoácidos da β-LPH. **B,** Encefalinas. Além de met-encefalinas e leu-encefalinas, a proencefalina pode dar origem a pelo menos duas outras moléculas biologicamente ativas, um heptapeptídeo e um octapeptídeo, ambas encerrando met-encefalina como parte da sua estrutura. **C**, Dinorfinas. Um precursor comum, prodinorfina, produz várias dinorfinas, como a dinorfina A(1-17) (mostrada aqui), a dinorfina A(1-8), a dinorfina B(1-13), e pelo menos dois outros peptídeos, a α-neoendorfina e a β-neoendorfina. **D**, Endomorfinas. Desconhece-se o precursor desses dois peptídeos opioides endógenos.

hormônios importantes, incluindo o hormônio adrenocorticotrófico e a β-lipotropina, que são posteriormente processados formando produtos biologicamente ativos. O opioide mais importante derivado da β-lipotropina é a β-endorfina, constituída pela sequência C-terminal de 30 aminoácidos da β-lipotropina. Isolaram-se da hipófise produtos de clivagem mais curtos da β-endorfina, como α-endorfina e γ-endorfina, mas sua função é incerta.

Os locais no SNC onde os peptídeos opioides estão localizados diferem para os diferentes peptídeos, confirmando que eles estão envolvidos em diferentes funções. É uma impressão equivocada a de que todos os peptídeos opioides em todos os sítios estão envolvidos na modulação da dor. Os neurônios que contêm endomorfinas não são tão amplamente distribuídos no SNC como os neurônios que contêm outros peptídeos opioides, mas as endomorfinas estão localizadas em áreas de processamento de dor, onde se considera que funcionam como neurotransmissores que atuam em receptores opioides. Os neurônios que contêm encefalina são amplamente distribuídos por todo o cérebro (p. ex., estriado, sistema límbico, mesencéfalo e bulbo) e medula espinal, onde também se considera que funcionem principalmente como neurotransmissores.[22] Os peptídeos derivados da prodinorfina são abundantes em hipófise, hipotálamo, mesencéfalo e estriado. O processamento diferencial da proencefalina e prodinorfina nas várias áreas do cérebro leva a diferentes produtos com diferentes funções.

As endomorfinas, encefalinas e dinorfinas são armazenadas em terminais nervosos e, quando liberadas, são rapidamente destruídas por peptidases (aminopeptidase N [EC 3.4.11.2] e endopeptidase neutra [EC 3.4.24.11]). A β-endorfina está presente em altas concentrações na parte intermédia da hipófise e em neurônios no hipotálamo mediobasal, cujos axônios terminam na amígdala, substância cinzenta periaquedutal e tronco encefálico. A β-endorfina coexiste com o hormônio adrenocorticotrópico em grânulos secretores hipofisários e ambos os peptídeos podem ser liberados simultaneamente. Acredita-se que a β-endorfina funciona mais como um neuro-hormônio do que como um neurotransmissor, mediando diversas respostas autônomas e psicológicas à dor e ao estresse.

Receptores opioides

Três receptores opioides foram clonados: mu (μ), kappa (κ) e delta (δ) (Tabela 20-1).[15,32] Eles compartilham homologia estrutural considerável (cerca de 60 a 65%), contêm sete segmentos α-helicoidais transmembrana e são acoplados a proteínas G de transdução (Fig. 20-2). As proteínas G acoplam receptores opioides a efetores intracelulares e existem na forma de heterotrímeros; há diversidade estrutural e funcional nas três subunidades da proteína G. Cada heterotrímero consiste em uma isoforma de subunidade α (da qual existem pelo menos 18) e um dímero de subunidades β-γ (que também existem em múltiplas isoformas) que se ligam a sistemas efetores específicos (e potencialmente diversos, dado o número de combinações de isoformas que são possíveis). Especificamente, os receptores de opioides acoplam-se, dessa forma, à adenilil ciclase e a canais iônicos para reduzir a liberação de neurotransmissores (ver mais adiante).

As sequências de aminoácidos dos três receptores opioides são mais homólogas nos domínios transmembrana e nas alças intracelulares; nas alças extracelulares e nas sequências N- e C-terminais a homologia é pequena. Cada receptor tem distribuição distinta no sistema nervoso central, sistema nervoso periférico e musculatura lisa do trato gastrintestinal. Foi descoberto um receptor "órfão", chamado *ORL-1* (significando "receptor opioide-símile 1", "*opioide receptor-like 1*"), que apresenta alta homologia de sequência com os três receptores opioides clonados.[21,33] Apesar de sua semelhança estrutural com receptores opioides, os opioides *não* se ligam ao ORL-1 com alta afinidade. Um heptadecapeptídeo denominado *orfanina FQ* (ou nociceptina), que é estruturalmente semelhante ao peptídeo opioide endógeno dinorfina, parece ser o ligando endógeno para ORL-1 (que foi rebatizado de *receptor N/OFQ* [*NOP*]). Entretanto, a nociceptina não atua em qualquer dos três receptores opioides, e o complexo nociceptina–ligando NOP–receptor pode, em vez disso, atuar facilitando a dor em alguns sítios.

Outro heptadecapeptídeo, denominado *nocistatina*, também deriva do mesmo gene que dá origem à nociceptina. Relata-se que a nocistatina "bloqueia" os efeitos da nociceptina, mas a nocistatina não desloca a nociceptina do seu receptor (ORL-1),[26] indicando que os efeitos opostos da nocistatina são produzidos em um receptor que ainda não foi identificado.[49] Acredita-se que a nocistatina exerça um efeito inibitório através de um receptor pré-sináptico acoplado a G_i/G_o não relacionado com os receptores opioides nem com o receptor NOP.[5]

O receptor μ é o sítio em que todos os agonistas puros atualmente disponíveis atuam, produzindo analgesia. A morfina e outros agonistas puros semelhantes têm maior afinidade por receptores μ no SNC e sistema nervoso periférico e menor afinidade pelos receptores δ e κ. Dentre os peptídeos opioides endógenos, as endomorfinas têm a maior afinidade pelo receptor μ; a β-endorfina e as encefalinas também exercem alguns de seus efeitos em receptores μ. Dois subtipos de receptor μ foram caracterizados por meios farmacológicos: μ_1, que está associado a analgesia supraespinal, e μ_2, que participa na analgesia espinal, depressão respiratória e efeitos gastrintestinais. Os estudos farmacológicos também mostraram a existência de dois subtipos de receptores δ,

TABELA **20-1**

Caracterização de Receptores Opioides e Seus Ligantes

	SUBTIPO DE RECEPTOR		
	μ	κ	δ
Distribuição exclusiva no sistema nervoso central*	Córtex cerebral Estriado Hipocampo Corno posterior Mesencéfalo	Córtex cerebral Estriado Hipocampo Corno posterior Mesencéfalo	Córtex cerebral Estriado Hipocampo Corno posterior Amígdala
Funções farmacológicas	Analgesia Sedação Miose Euforia Obstipação Depressão respiratória Prurido	Analgesia Sedação Miose Disforia Micção Diurese Alucinações	Analgesia Emoção/recompensa Convulsões (?)
Ligantes protótipos	Morfina Metadona	Dinorfina A Etilcetociclazocina	Encefalinas Deltorfina II
Efeitos da ligação			
Morfina	Ag	Ag (fraco)	—
Etorfina	Ag	Ag	Ag
Buprenorfina	AgP	Ant	?
Butorfanol	AgP (fraco)	Ag	?
Pentazocina	Ant (fraco)	Ag	—
Nalbufina	Ant	Ag	—
Naloxona	Ant	Ant	Ant (fraco)

*Há também receptores opioides no sistema nervoso autônomo, em nervos periféricos e no trato gastrintestinal, onde podem mediar efeitos sobre a frequência cardíaca, a nocicepção e a motilidade gastrintestinal.
Ag, Agonista; *Ant*, antagonista; *AgP*, agonista parcial.

dos quais as encefalinas endógenas são consideradas agonistas prototípicos, embora também interajam com receptores μ. O receptor δ também está envolvido na analgesia, principalmente através de mecanismos espinais, e na potencialização do efeito opioide juntamente com os receptores μ (Cap. 51).

Tem-se proposto que as dinorfinas, que representam a terceira classe de peptídeos opioides endógenos, sejam ligandos para o receptor κ, do qual três subtipos foram caracterizados farmacologicamente. Dois receptores κ medeiam analgesia espinal (κ_1) e supraespinal (κ_3), e são majoritariamente responsáveis pelos efeitos analgésicos do grupo de agonistas-antagonistas mistos de analgésicos opioides atualmente disponíveis. Embora as endomorfinas liguem-se seletivamente ao receptor opioide μ,[48] outros opioides endógenos e fármacos clinicamente disponíveis não se ligam seletivamente a receptores opioides específicos. Embora a morfina e outros agonistas puros liguem-se preferencialmente aos receptores μ, eles também podem produzir efeitos nos receptores opioides δ e κ, particularmente à medida que a dosagem é aumentada.

Apesar das evidências farmacológicas da existência de vários subtipos de receptores opioides, apenas um de cada receptor opioide foi clonado. Não há nenhuma evidência neste momento para a existência de outros genes que não aqueles que dão origem aos receptores μ, δ e κ já clonados. É possível que nem todos os genes de receptores opioides tenham sido clonados, mas o que é mais provável é que os mecanismos moleculares e outros fatores expliquem a diversidade farmacológica dos efeitos produzidos por vários ligandos nos receptores opioides. Isoformas de receptores podem ser produzidas por *splicing* alternativo em regiões de codificação dos três receptores opioides clonados.[7] Relataram-se RNAm variantes para todos os três receptores opioides, embora a sua expressão geralmente seja muito baixa, e não está claro se as variações de *splicing* podem ser farmacologicamente distinguidas. Parece mais provável que outros mecanismos (p. ex., regulação pós-translacional, ativação variável de receptores por ligandos diferentes, dimerização do receptor, interações intracelulares com proteínas associadas a diferentes efetores) expliquem a diversidade farmacológica dos subtipos de receptores opioides. Muitos receptores acoplados à proteína G existem na forma de dímeros (dois receptores ligados) e a heterodimerização de receptores δ e κ podem compor um complexo perfil farmacológico.

Sabe-se atualmente que o receptor sigma (σ), inicialmente considerado um receptor opioide, medeia os efeitos disfóricos e psicotomiméticos dos opioides e os efeitos da fenciclidina, um alucinógeno não opioide. Esse receptor de fenciclidina foi identificado como um componente inibitório do complexo do receptor N-metil-D-aspartato, que modula a tolerância e a dependência a opioides.

Funções fisiológicas

Ainda há muito o que aprender sobre as funções fisiológicas das endomorfinas, encefalinas, dinorfinas e endorfinas. Ficou estabelecido que as encefalinas, presentes principalmente em circuitos locais ou interneurônios do SNC, têm efeito inibitório sobre outras células. Os opioides endógenos modulam tonicamente a secreção hipofisária de gonadotrofinas. Quando o antagonista opioide naloxona é administrado a indivíduos normais, ocorre aumento das concentrações plasmáticas de hormônio luteinizante e hormônio folículo-estimulante, porque esse fármaco impede a inibição tônica exercida pelos opioides endógenos sobre os neurônios hipotalâmicos.

Uma atenção considerável tem sido dada à noção de que os peptídeos opioides endógenos modulam tonicamente a nocicepção (dor). Caso os opioides endógenos modulassem tonicamente a nocicepção, seria plausível esperar que a ocupação dos receptores opioides pela naloxona evitasse qualquer ação de peptídeos opioides endógenos e diminuísse o limiar da resposta para dor. Uma série de estudos mostrou que a administração de naloxona a voluntários normais não afeta os seus limiares de dor em repouso

ou as respostas a estímulos de dor experimental. Em outras situações, relatou-se que a naloxona atenua os efeitos analgésicos da acupuntura e da administração de placebo após cirurgia oral menor e é hiperalgésica em seres humanos após cirurgias maiores.[31] A partir desses e de outros achados,[8] parece que os sistemas opioides endógenos antinociceptivos estão normalmente quiescentes, mas podem tornar-se fisiologicamente ativos e afetar o processamento da dor em presença de lesão ou estresse significativos. Parece que a atividade opioide endógena pode ser aumentada pela antecipação do alívio da dor, produzindo efeitos placebo reversíveis pela naloxona que diminuem a percepção de dor (ou seja, produzem analgesia).[6]

Sítios e mecanismos de ação

Entre os muitos efeitos dos opioides, a analgesia é o que mais tem sido estudado. Sabemos agora que os opioides podem produzir analgesia clinicamente eficaz por atuação em receptores opioides na periferia e em sítios espinais e supraespinais. O conhecimento dos sítios centrais de ação opioide veio primeiro; a documentação das ações analgésicas periféricas diretas dos opioides é relativamente recente.[38]

Os primeiros pesquisadores tentaram determinar o *locus* central da ação analgésica da morfina por meio da administração do fármaco diretamente em locais selecionados do cérebro. Esses estudos foram bem sucedidos na identificação de uma área do tronco cerebral em torno do aqueduto cerebral como um local importante para a analgesia da morfina. Estudos paralelos tornaram claro que a estimulação elétrica dessa mesma área no mesencéfalo tanto de animais como de seres humanos produzia uma analgesia potente e duradoura, parcialmente mediada por opioides endógenos.[11] A morfina e outros agonistas opioides que atuam nesse local produzem analgesia por envolver um sistema descendente de inibição da dor.[8]

Como ilustrado na Figura 20-3, as informações sobre dor oriundas de nociceptores – ou seja, receptores periféricos na pele, músculos, articulações e vísceras que respondem a estímulos causadores de dor – podem ser influenciadas na primeira sinapse central (situada no corno posterior da medula ou do bulbo) por esse sistema descendente de inibição da dor. É importante considerar duas características desse sistema de modulação da dor: primeiro, que a via descendente com origem no mesencéfalo é indireta (há uma transmissão sináptica no bulbo, na ponte dorsolateral, ou em ambos); e segundo, que embora haja envolvimento de um opioide que atua em receptores opioides mesencefálicos, os neurotransmissores no corno posterior da medula espinal ou

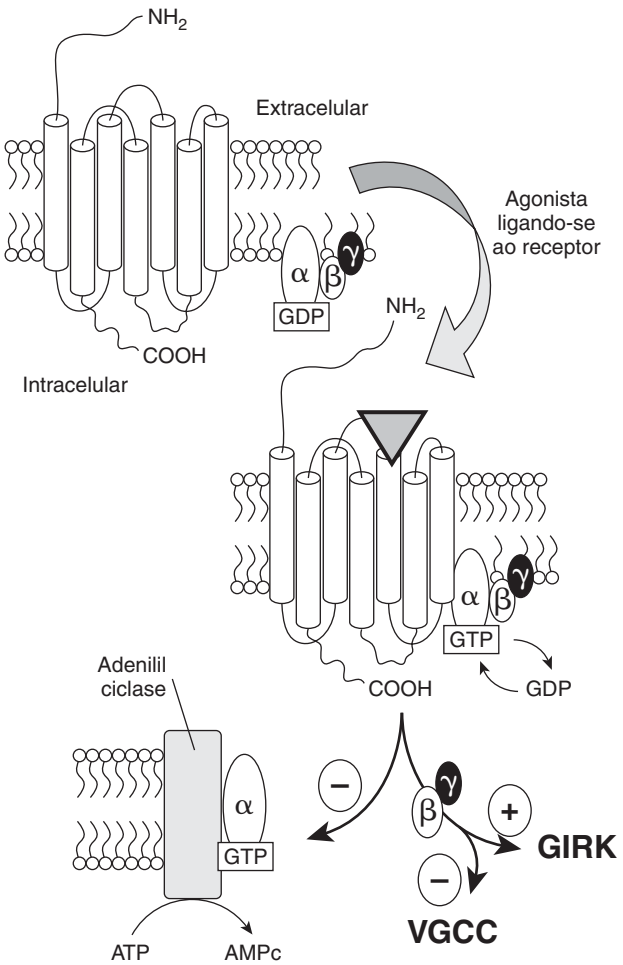


FIGURA **20-2** Diagrama de um receptor opioide acoplado à proteína G. Os opioides ligam-se no interior dos domínios hidrofóbicos transmembrana do receptor. Os efeitos agonistas opioides no receptor são mediados por proteínas G, uma subunidade α associada a guanosina difosfato (*GDP*) e um dímero β-γ. No momento da ligação de um agonista opioide a conformação do receptor altera-se à medida que as proteínas G associadas à membrana acoplam-se ao receptor. Ocorre a troca de GDP por trifosfato de guanosina e esse complexo G_α ativado regula negativamente a adenilil ciclase. O dímero β-γ ativa a condutância em um canal de K^+ retificador de entrada ligado à proteína G (*GIRK, G protein inwardly retifying K⁺ channel*) e inibe os canais de Ca^{2+} controlados por voltagem (*VGCC, voltage-gated Ca²⁺ channels*) da membrana celular. (Ver Caps. 1 e 5 para mais detalhes sobre transdução de sinal). *ATP*, adenosina trifosfato, *AMPc*, monofosfato cíclico de 3'5'-adenosina.

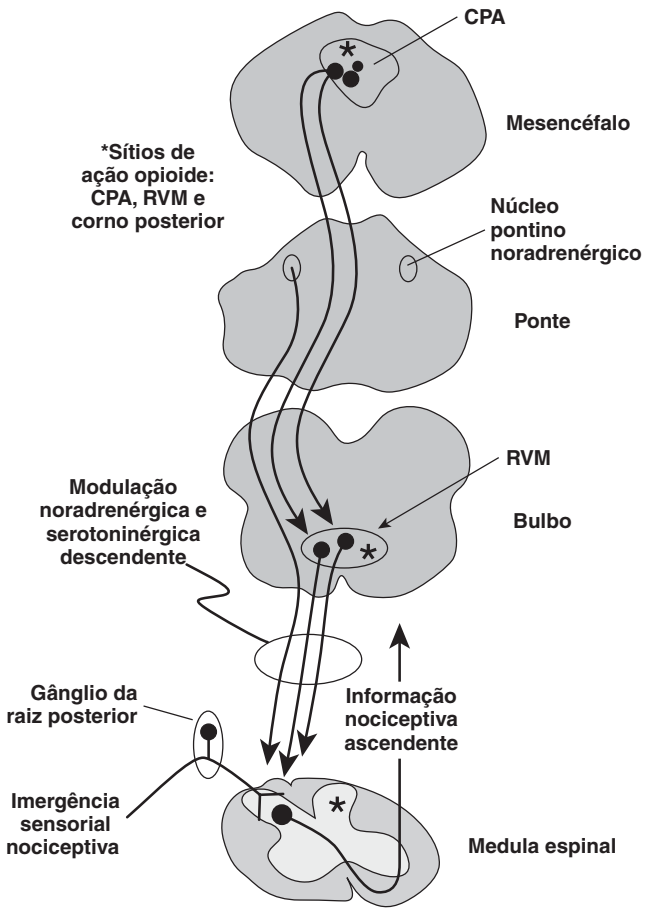


FIGURA **20-3** Vias descendentes de modulação da dor a partir do tronco cerebral até a medula espinal. As influências descendentes, sejam elas ativadas na substância cinzenta periaquedutal (*CPA*) do mesencéfalo, ou na região rostroventral medial (*RVM*) do bulbo por opioides endógenos ou exógenos (*) ou por estimulação, são mediadas na medula espinal por receptores noradrenérgicos e serotoninérgicos.

do bulbo que em última instância inibem a transmissão de dor são mediadores não opioides, como a 5-hidroxitriptamina (5-HT, serotonina) e a norepinefrina.[8] O envolvimento do circuito inibitório descendente da dor também é responsável pela analgesia induzida por placebo.

Um segundo meio pelo qual a morfina e outros agonistas opioides modulam a dor é por atuação em receptores opioides no cérebro em sítios não associados à ativação do sistema inibitório descendente da dor. As ações de opioides nesses locais do cérebro não afetam o limiar de resposta a um estímulo doloroso, mas sim influenciam a interpretação e a reação emocional ao estímulo.[31] Esse componente da resposta à dor chamado motivacional-afetivo é discutido mais adiante neste capítulo.

Finalmente, outro meio pelo qual a morfina e outros agonistas opioides produzem analgesia é por atuação em receptores opioides localizados nos terminais periféricos e centrais de nociceptores. Há receptores opioides localizados nas terminações dessas fibras nervosas especializadas, tipicamente fibras Aδ e C, que conectam a periferia diretamente ao SNC. Os efeitos analgésicos dos opioides podem ser produzidos pela administração direta de um opioide em uma articulação ou, mais comumente, no espaço epidural ou intratecal.[46]

Os opioides podem atuar em diversos sítios, cada qual contribuindo independentemente para a analgesia produzida. Quando administrados sistemicamente, os opioides têm acesso a todos os sítios potenciais de ação, e a analgesia produzida é provavelmente uma composição de interações com receptores opioides em níveis periférico, espinal e supraespinal. Esses mecanismos provavelmente são sinérgicos, resultando em aumento da potência opioide e, consequentemente, em toxicidade reduzida. Esse conhecimento pode ser usado para melhorar o controle da dor e limitar a incidência ou a gravidade dos efeitos indesejáveis de opioides. Pelo fato de a modulação da dor que desce do tronco cerebral ser mediada na medula espinal pela norepinefrina e 5-HT, os efeitos diretos de um opioide administrado no espaço epidural podem ser aumentados pela administração epidural de um agonista α-adrenérgico, como a clonidina.[24]

Os antidepressivos tricíclicos, que bloqueiam a recaptura de norepinefrina e 5-HT, também são adjuvantes eficazes (embora antidepressivos como a amitriptilina também possuam eficácia analgésica independente de seus efeitos sobre a recaptura de monoaminas). Essa estratégia permite a redução da dose de opioides, sem comprometer a analgesia produzida. Dois fármacos, o tramadol e o tapentadol, produzem ação analgésica empregando múltiplos mecanismos, como atividade sobre receptores opioides e inibição da recaptura de norepinefrina, ou de serotonina, ou ambas. Ao exigir menor quantidade de opioides para o controle adequado da dor, podem reduzir-se os efeitos indesejáveis desses fármacos, como retenção urinária, depressão respiratória, sedação e desenvolvimento de tolerância analgésica. Documentou-se também que a dor pós-operatória pode ser controlada por administração de doses muito pequenas de morfina diretamente na articulação do joelho após cirurgia artroscópica.[38]

Os mecanismos pelos quais os opioides produzem os seus efeitos já estão bem estabelecidos para as ações diretas em receptores opioides localizados em neurônios. Ações geralmente produzidas em todos os três receptores opioides incluem inibição da adenilil ciclase, inibição de condutância ao Ca^{2+}, ativação de condutância ao K^+ e inibição da liberação de neurotransmissores (Fig. 20-2). A inibição aguda da adenilil ciclase por um opioide acarreta diminuição do 3',5'-monofosfato de adenosina cíclico (AMPc) intracelular, reduzindo uma corrente catiônica de entrada não seletiva e reduzindo a excitabilidade celular. Todos os três receptores opioides também ativam a corrente retificadora de entrada de K^+ e inibem a corrente de Ca^{2+} ativada por voltagem, eventos estes ambos mediados pelas subunidades β-γ da proteína G. Pelo fato de o influxo de Ca^{2+} ser necessário para o acoplamento estímulo-secreção da liberação de neurotransmissores, os opioides diminuem a liberação de neurotransmissores excitatórios, como o glutamato, a substância P e o peptídeo relacionado com o gene da calcitonina nas terminações nociceptivas, e atenuam a transmissão de informação nociceptiva na primeira sinapse central. Em razão de os opioides ativarem essa condutância de K^+ retificadora da proteína G, eles produzem uma relativa hiperpolarização dos neurônios, dificultando sua estimulação.

Morfina

A estrutura da morfina é mostrada na Figura 20-4. A morfina é o modelo de analgésico opioide (agonista puro) e aquele sobre o qual há o maior número de informações. A morfina é amplamente utilizada para o controle da dor e pode ser administrada por praticamente qualquer via de administração. Todos os analgésicos opioides partilham com a morfina a capacidade de produzir analgesia, depressão respiratória, obstipação, espasmo gastrintestinal e dependência física; nenhum deles mostrou-se significativamente diferente ou superior à morfina no que se refere a suas importantes características farmacológicas. A incidência de efeitos indesejáveis (p. ex., depressão respiratória) e a intensidade da ação dos agonistas puros são qualitativamente similares e diferem pouco quando comparados com doses que produzem analgesia equivalente. Por conseguinte, a morfina é discutida em mais detalhes do que outros analgésicos opioides, e o que é afirmado sobre a morfina aplica-se em geral a outros agonistas puros. As diferenças significativas que existem entre a morfina e outros opioides são mencionadas à medida cada agente individual é discutido.

Efeitos farmacológicos centrais

Os efeitos da morfina no SNC são uma combinação de estimulação e depressão e incluem analgesia, sonolência, euforia-disforia, depressão respiratória, supressão do reflexo da tosse, constrição pupilar, supressão da secreção de alguns hormônios hipofisários (hormônio luteinizante) e aumento de outros (prolactina); inicialmente há estimulação da zona do gatilho quimiorreceptora bulbar provocando vômitos e, posteriormente, depressão da atividade emética.

Analgesia. A analgesia produzida pela morfina e outros agonistas puros ocorre sem perda da consciência. Quando os opioides são administrados para alívio da dor (ou para a tosse ou diarreia), eles fornecem somente alívio sintomático, sem alívio da causa da dor (ou tosse ou diarreia). A analgesia produzida pelos analgésicos opioides é dose-dependente e seletiva, pois outras modalidades sensoriais (p. ex., visão, audição) não são afetadas em doses terapêuticas. A dose analgésica parenteral padrão da morfina, 10 mg/70 kg de peso corporal, é considerada uma dose terapêutica para o alívio da dor moderada a grave. Como a dor é uma experiência altamente subjetiva e pessoal, no entanto, o alívio adequado da dor é mais bem alcançado titulando-se a dose de acordo com as necessidades do paciente.

Como já foi discutido, os sítios da analgesia opioide incluem áreas periféricas, espinais e cerebrais supraespinais. Geralmente, aceita-se que a analgesia induzida por opioides envolve os componentes sensório-discriminativos e afetivo-motivacionais da dor. O componente sensorial-discriminativo da dor está associado à identificação e localização da fonte de dor, enquanto o componente motivacional-afetivo da dor está relacionado com a reação individual à dor.[33] A dor não é uma simples sensação associada a uma única via de dor que transita da periferia para o córtex, mas

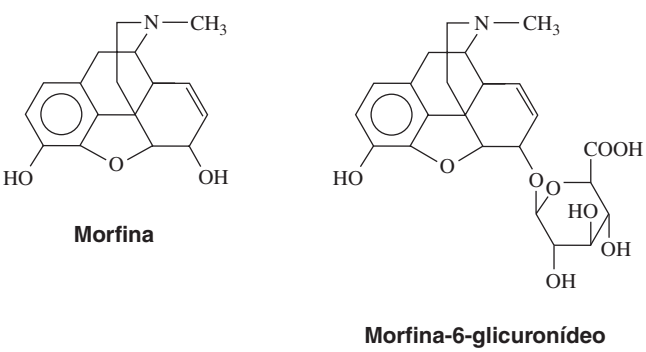


FIGURA **20-4** Fórmulas estruturais da morfina e de seu metabólito ativo, morfina-6-glicuronídeo.

sim é uma experiência complexa que pode ser influenciada pelo ambiente em que a dor surge: experiência anterior e expectativa; atenção, ansiedade, humor e níveis de estresse; e outras contribuições sociais, emocionais e cognitivas. O componente nociceptivo da dor pode não ser tão afetado por analgésicos opioides como é a reação à dor. Um relato comum de pacientes após ter recebido um opioide para alívio da dor é que a dor ainda está presente, mas ela não é mais desconfortável. Impressões clínicas e relatos clínicos dos pacientes sugerem uma ação proeminente sobre o componente motivacional-afetivo da dor, presumivelmente resultando de ações dos opioides nos receptores opioides no sistema límbico do cérebro.

Uma característica adicional significativa de analgésicos opioides é que eles são geralmente mais eficazes contra dor contínua, opressiva, sofrida, do que contra dor aguda, intermitente. Sabe-se também que tanto a sensibilidade à dor como a capacidade de eliminar a morfina diminuem com a idade, ao passo que a meia-vida de eliminação da morfina aumenta com a idade; assim, em idosos o alívio da dor promovido pela morfina é tipicamente maior.[14,28]

Depressão respiratória. A morfina e seus congêneres deprimem a respiração de maneira dose-dependente. Considerando os opioides como um grupo, a depressão respiratória representa o principal efeito indesejável, envolvendo um potencial risco de morte. Os opioides são capazes de reduzir o volume corrente e a frequência respiratória. Em seres humanos a morfina diminui a resposta dos centros respiratórios do tronco cerebral à tensão do dióxido de carbono do sangue. Ocorre também significativa depressão dos centros pontinos e bulbares que regulam a frequência respiratória.[2] É comum a manifestação de ritmos irregulares e respiração periódica após doses tóxicas de morfina ou de seus congêneres, e a frequência respiratória normal (16 a 18 movimentos/min) pode ser reduzida para 3 a 4 movimentos/min. Todos os analgésicos opioides atualmente disponíveis são capazes de deprimir a respiração de maneira semelhante à morfina quando administrados em doses que produzem o mesmo nível de analgesia.

Supressão da tosse. A morfina e outros agonistas puros são antitussígenos eficazes; a codeína é amplamente utilizada em preparações para tosse com essa finalidade. A morfina em si não é comumente usada como supressor da tosse. Os opioides exercem o seu efeito antitussígeno deprimindo uma área no tronco cerebral. Embora os sítios do tronco cerebral para o efeito depressor respiratório e para os efeitos antitussígenos de opioides estejam anatomicamente próximos, não há nenhuma relação aparente entre a depressão do opioide de um ou de outro, porque a supressão do reflexo da tosse ocorre em doses de opioides menores que as necessárias para produzir efeito analgésico ou depressão da respiração.

Reação pupilar. Em doses terapêuticas, a morfina e a maioria dos seus congêneres produzem constrição pupilar (miose) em seres humanos. A ênfase no ser humano é significativa porque em algumas outras espécies, como os gatos, em que os opioides exercem primariamente um efeito excitatório, a morfina causa dilatação pupilar. A miose produzida pelos opioides resulta de um efeito central mediado pelo nervo oculomotor e não de uma ação direta sobre a musculatura circular ou radial da íris. Embora a tolerância aos opioides ainda não tenha sido discutida, é conveniente indicar aqui que não se desenvolve qualquer tolerância apreciável ao efeito miótico da morfina e de outros opioides. Consequentemente, os usuários de longo prazo da morfina e heroína continuam a ter pupilas contraídas, embora provavelmente tenham desenvolvido tolerância a muitos outros efeitos opioides.

Náuseas e vômitos. Os opioides estimulam diretamente a zona de gatilho quimiorreceptora do bulbo e podem produzir vômitos. Os opioides são comumente administrados antes, durante e após a cirurgia, e náuseas e vômitos são altamente indesejáveis. Após o período inicial de estimulação, no entanto, os opioides deprimem o centro bulbar do tronco cerebral para o vômito. Essa depressão subsequente ocorre em concentrações terapêuticas e é praticamente total; outros analgésicos opioides ou agentes indutores de vômitos administrados durante esse tempo são geralmente ineficazes em causar vômitos. Aparentemente também há um componente vestibular para a náusea produzida pela morfina e seus congêneres, pois as náuseas ocorrem mais frequentemente em pacientes deambulantes do que em pacientes em decúbito.

Efeitos farmacológicos periféricos

A morfina exerce influências importantes no tônus da musculatura lisa, e esse fato tem implicações terapêuticas e tóxicas. O fármaco também afeta a atividade gastrintestinal, reduzindo as secreções glandulares e promovendo absorção de líquidos da luz gastrintestinal.

Trato gastrintestinal. O uso do ópio para alívio da diarreia e disenteria precedeu por séculos o uso do ópio para o alívio da dor. Os opioides exercem efeitos significativos sobre a musculatura lisa ao longo do trato gastrintestinal. A ação global da morfina e de seus congêneres é de obstipação, um efeito que é terapeuticamente útil. Os opioides analgésicos, por ação principalmente nos receptores opioides do trato gastrintestinal, mas também em receptores opioides no SNC,[41] aumentam o tônus do músculo liso e diminuem a motilidade propulsora em todo o trato gastrintestinal. No intestino grosso, os espasmos musculares podem ser consequência do aumento acentuado do tônus muscular e contrações musculares não propulsoras. Após administração de doses terapêuticas de morfina e fármacos afins pode também ocorrer espasmo da musculatura lisa do trato biliar, que pode ser muito doloroso.

A morfina e outros agonistas puros retardam o esvaziamento gástrico. Além disso, a secreção de ácido gástrico geralmente é deprimida, e as secreções pancreáticas, biliares e intestinais são rotineiramente diminuídas pela administração de opioides. A inibição da hipersecreção intestinal e a promoção da reabsorção são importantes contribuintes para o efeito benéfico da morfina no tratamento da diarreia.

Outros músculos lisos. Além do tubo digestorio, a morfina e outros agonistas puros também aumentam o tônus da musculatura lisa de outros órgãos, tais como ureteres, bexiga urinária, útero e bronquíolos, mas em doses terapêuticas o efeito dos opioides nesses músculos é geralmente inexpressivo. A retenção urinária, caracterizada pela urgência e aumento do tônus do esfíncter da bexiga, é comum após a administração de opioides por qualquer via. Além dos efeitos sobre o tônus e a contratilidade do músculo liso, os opioides também possuem efeitos antidiuréticos. Embora os opioides aumentem o tônus uterino, eles geralmente não afetam a duração do trabalho de parto. Igualmente na musculatura dos brônquios, os opioides administrados em doses terapêuticas usuais não produzem broncoconstrição significativa, embora possam agravar uma condição asmática ou precipitar uma crise asmática, parcialmente em consequência da liberação de histamina.

Em doses elevadas, os efeitos dos opioides sobre todos esses músculos lisos podem ser significativos. A contração do ureter contribui para a cessação do fluxo de urina; o aumento do tônus uterino prolonga de maneira significativa o trabalho de parto e pode aumentar as taxas de morbidade neonatal; e ocorre broncoconstrição.

Sistema cardiovascular. Em doses analgésicas, os efeitos da morfina e de outros agonistas puros sobre a pressão arterial, frequência cardíaca e trabalho cardíaco geralmente são de importância menor. O centro vasomotor do bulbo é relativamente pouco afetado por analgésicos opioides e a pressão arterial é mantida em níveis próximos do normal, mesmo após doses tóxicas de opioides. A diminuição da pressão arterial observada durante intoxicação aguda de opioides é causada principalmente pela hipóxia que resulta da depressão respiratória induzida por esses fármacos.

A morfina e vários outros analgésicos opioides liberam histamina e produzem certa vasodilatação periférica, o que frequentemente provoca uma sensação geral de calor, por vezes acompanhada de prurido na face e no nariz. Também parece haver uma contribuição mal compreendida pelo SNC para a vasodilatação periférica. A diminuição resultante da resistência periférica é a principal

causa de hipotensão ortostática e desmaios que ocorrem ocasionalmente em alguns pacientes em decúbito, quando a cabeça é levantada de modo súbito. Os opioides não têm efeito direto sobre a vasculatura e a circulação encefálica, mas é comum haver vasodilatação cerebral em consequência da administração de opioides. Admite-se que a vasodilatação cerebral seja devida à depressão respiratória produzida pela morfina e seus congêneres e à subsequente retenção de dióxido de carbono no sangue. O resultado é um aumento na pressão do líquido cerebrospinal, o que exige que os opioides sejam usados com cautela em casos de traumatismo craniano e lesões na cabeça, onde a pressão do líquido cerebrospinal pode já estar elevada. A morfina também é usada ocasionalmente no tratamento de edema pulmonar, onde é bastante eficaz. O mecanismo pelo qual a morfina exerce essa ação benéfica é obscuro, embora pareça inibir centralmente o tônus adrenérgico, promovendo a redistribuição do sangue para a periferia e reduzindo a pressão em veias e capilares pulmonares sem causar redução concomitante da pressão arterial sistêmica.

Analgesia periférica. Na atualidade volta-se a atenção para uma ação periférica cada vez mais importante dos opioides – a analgesia.[38] Conforme indicado anteriormente neste capítulo, os receptores opioides estão localizados em terminações centrais e periféricas de nociceptores. Quando ocorre lesão tecidual e inflamação, os receptores opioides periféricos são suprarregulados (*upregulated*, *i.e.*, aumentam em número ou são inseridos em terminais nociceptores periféricos em maior quantidade). Esse evento é provavelmente parte da resposta normal à agressão tecidual, onde os peptídeos opioides endógenos contidos em células monocíticas ou linfócitos, atraídos para o local da lesão, são liberados para modular a dor associada à lesão. Terapeuticamente, a suprarregulação dos receptores opioides pode ser aproveitada por meio da aplicação de agonistas opioides exógenos diretamente no local da lesão (p. ex., injeção intra-articular de morfina, aplicação tópica de agonistas do receptor opioide μ).

Intoxicação aguda por opioides

A morte decorrente de intoxicação aguda por um analgésico opioide é resultado de profunda depressão respiratória direta. Os principais sinais de intoxicação aguda por opioides (superdosagem) representam uma extensão das características farmacológicas desses fármacos: estupor, constrição pupilar e depressão respiratória. Com o aumento da gravidade da intoxicação, ocorre coma; a pressão arterial, inicialmente mantida próxima ao normal, gradualmente diminui caso a hipóxia associada à depressão respiratória permaneça inalterada. Devem-se instituir medidas para dar suporte respiratório em casos de intoxicação; se o *status* respiratório de um indivíduo intoxicado permanecer inalterado, a hipóxia persistente causa dilatação pupilar e choque, ocorrendo em seguida a morte.

O princípio essencial do tratamento da intoxicação aguda de opioides é o restabelecimento de ventilação adequada. A restauração da ventilação é mais rápida e drasticamente conseguida por administração de um antagonista de receptores opioides (p. ex., naloxona), mas, na ausência de antagonismo de receptores opioides imediatamente eficaz, deve-se estabelecer uma via aérea definitiva e restaurar uma troca gasosa pulmonar eficaz, se necessário por meio de ventilação artificial. Tal manobra evita as sequelas cardiovasculares hipóxicas da intoxicação por opioides. Embora os antagonistas de opioides ainda não tenham sido discutidos, é importante introduzir duas notas de cautela quanto à sua utilização em casos de intoxicação por opioides. Em primeiro lugar, a duração da ação da naloxona (o antagonista opioide padrão) é menor do que a da maioria dos analgésicos opioides (que tenham sido administrados ou tomados em excesso). Por conseguinte, um indivíduo intoxicado por opioides geralmente requer monitoramento contínuo e readministração de naloxona adicional quando necessário. Em segundo lugar, a administração de um antagonista de receptores opioides em um indivíduo dependente de opioides agudamente intoxicado pode precipitar uma síndrome de abstinência, a qual não pode ser facilmente atenuada durante o período de ação do antagonista.

Tolerância

A tolerância é um efeito reduzido de um fármaco como consequência da administração prévia daquele fármaco. Doses cada vez maiores de fármaco devem ser administradas ao longo do tempo para produzir um efeito equivalente ao produzido na administração inicial. A tolerância não se desenvolve de modo uniforme para todos os efeitos opioides. Geralmente desenvolve-se tolerância para os efeitos depressores dos opioides, mas não para os efeitos estimulantes. Desenvolve-se tolerância à analgesia, euforia, sonolência e depressão respiratória induzidas por opioides, mas não significativamente aos efeitos no trato gastrintestinal ou pupila.

Em cenário terapêutico, a indicação inical da presença de tolerância é geralmente uma duração mais curta do efeito ou redução da eficácia analgésica. A velocidade de desenvolvimento da tolerância é função da dose e da frequência de administração e talvez de outros fatores, não farmacológicos. Embora alguns pacientes permaneçam normalmente sensíveis, a maioria dos pacientes tratados por 5 a 7 ou mais dias apresenta tolerância aos efeitos analgésicos (e outros) dos opioides. Geralmente, quanto maior a dose do opioide e quanto menor o intervalo entre as doses, mais rapidamente a tolerância se desenvolve. A tolerância pode desenvolver-se a tal ponto que a dose letal do opioide aumenta significativamente. Para qualquer indivíduo, no entanto, sempre existe uma dose de opioide capaz de produzir a morte por depressão respiratória, independentemente do grau de tolerância desenvolvida.

Há controvérsia sobre os mecanismos pelos quais se desenvolve tolerância a opioides. Uma hipótese aventa um papel da internalização de receptores acoplados à proteína G (que incluem receptores opioides) após ligação a um agonista. A internalização é um processo de várias etapas em que os receptores opioides são dissociados das suas proteínas G heterotriméricas, fosforilados por uma quinase de receptor e direcionados para endocitose por depressões revestidas de clatrina.[39] Quando no compartimento endossômico intracelular, os receptores opioides podem ser reciclados para reinserção na membrana celular, sustentando a atividade agonista (ou seja, diminuindo a tolerância), ou degradados, o que pode redundar em infrarregulação do receptor (*downregulation*, uma redução no número de receptores) e aumento da tolerância ao opioide.[20] Embora a dessensibilização aguda seja um fenômeno comum para praticamente todos os receptores acoplados à proteína G e ocorra rapidamente (de segundos a minutos) após a ocupação de um receptor por seu agonista, o tempo para a ocorrência de tais efeitos celulares não parece ser compatível com a perda da atividade agonista observada em seres humanos. A tolerância pode representar dessensibilização e infrarregulação do acoplamento receptor-efetor em prazo mais dilatado, através de mecanismos ainda não totalmente compreendidos.[20]

Em uma segunda hipótese, estudos mais recentes sugerem que mudanças neuroplásticas no neuroeixo consistiriam numa base para a tolerância à ação analgésica dos opioides. A exposição permanente a opioides desencadeia uma ativação de vias moduladoras da dor a partir do tronco cerebral que pode promover aumento das respostas dos neurônios da medula espinal aos impulsos oriundos em aferentes nociceptores periféricos.[16,27] Essa situação resulta em aumento da transmissão de sinais dolorosos que chegam de sítios periféricos e aumento de sinais da dor que são transmitidos ao cérebro. Esse aumento de "ganho" exige aumento das doses dos opioides para produzir inibição e fazer frente ao aumento da dor. A consequência é a necessidade de aumento das doses de opioides, que resulta em um deslocamento para a direita da função dose-resposta e a manifestação de tolerância analgésica.[16,27]

Dependência

Em contraste com a tolerância, que se torna evidente durante administração repetida do fármaco, a dependência é manifesta apenas na sua ausência. A dependência pode ser física ou psíquica. A *dependência física*, como definido pela American Society of Addiction Medicine, é um estado de adaptação fisiológica que se manifesta por uma síndrome de abstinência específica para uma classe de fármacos que pode ser produzida por interrupção abrupta do fármaco, redução rápida da dose, redução do teor de fármaco no sangue ou administração de um antagonista. Na mesma medida

em que a taxa de desenvolvimento de tolerância aos opioides está relacionada com a dose, assim também é o desenvolvimento da dependência física. Quanto maior a dose de opioides e mais longa a duração da administração, maior o grau de dependência física e mais intensa a síndrome de abstinência. Os mecanismos subjacentes ao desenvolvimento de tolerância e de dependência física a opioides não são totalmente compreendidos. Apesar de a tolerância e dependência física desenvolverem-se de modo concomitante, eles se desenvolvem através de diferentes mecanismos e fenômenos aparentemente não relacionados.

A dependência física resulta de adaptações em níveis celular, sináptico e sistêmico que, de certa maneira, são análogos aos processos adaptativos mais bem compreendidos, como plasticidade do sistema nervoso, no contexto de aprendizagem e memória (ou seja, *potencialização de longo prazo*).[34] Os mecanismos celulares e sinápticos subjacentes que contribuem para o desenvolvimento de dependência física a opioides são desconhecidos.

A dependência psíquica é mais difícil de definir e medir. A dependência psíquica contribui mais para o comportamento de busca do fármaco do que a dependência física e contribui significativamente para o vício. A American Society of Addiction Medicine define *drogadição*[i] como o extremo do uso compulsivo de fármacos e é caracterizada pelo uso continuado, impossibilidade de controlar o uso, e desejo irreprimível de uso, apesar do dano. A dependência física pode existir na ausência de dependência psíquica, e não é adequado identificar como "adicto" ("viciado") um indivíduo que se torna fisicamente dependente após a administração repetida de opioides durante a hospitalização. Todos os três fenômenos – tolerância, dependência física e dependência psíquica – são reversíveis, embora a dependência psíquica forneça um forte impulso para o uso abusivo. Atualmente, está bem documentado que os fármacos que liberam ou prolongam as ações do neurotransmissor monoaminado dopamina nos sistemas mesocortical ou mesolímbico ativam potencialmente as vias de recompensa endógena no cérebro. Embora as drogas comumente usadas de maneira abusiva sejam estrutural e farmacologicamente heterogêneas (p. ex., nicotina, álcool, opioides, canabinoides, cocaína), todas elas possuem a capacidade de ativar o sistema mesocorticolímbico, uma rede cerebral importante para iniciar e manter o desejo pela droga.

Os analgésicos opioides são frequentemente ordenados em termos de sua "tendência a causar dependência", de modo a apontar os opioides considerados mais propensos a produzir dependência física significativa em relação a outros (Tabela 20-2). Não está claro quão significativas são as diferenças entre os analgésicos opioides quando comparados em doses equianalgésicas administradas pela mesma via e a intervalos adequados. Contudo, quando os analgésicos opioides são comparados em termos de como eles geralmente são usados terapeuticamente, as diferenças quanto à probabilidade de dependência são notórias. A morfina tem uma tendência maior a causar dependência do que a codeína, quando ambos são utilizados em formas tradicionais de tratamento (ou seja, morfina administrada por via parenteral para dor moderada a grave e codeína administrada por via oral para dor leve a moderada).

Tanto profissionais de saúde como pacientes preocupam-se com o uso de opioides o para controle da dor, particularmente em casos de dor persistente. Essa "opiofobia" é uma reação ao medo do aumento da dose, que é causado pelo desenvolvimento de tolerância e erroneamente interpretado como um sinal de dependência física (também erroneamente chamado de "drogadição") associada ao tratamento para a dor que dure mais que alguns dias. Grande parte do conhecimento sobre a tolerância analgésica e dependência física deriva de estudos que utilizam modelos de dor aguda ou dosagem repetida de opioides na ausência de dor persistente. Pesquisas e observações clínicas mais recentes em pacientes com dor crônica levaram à modificação das opiniões sobre a importância potencial da tolerância analgésica e da dependência física quanto ao controle adequado da dor.[29,42] Descobriu-se que o aumento da dose para controle da dor em geral é necessário apenas no início do tratamento (ou seja, quando se titula a dose para fornecer analgesia adequada) e que as exigências de doses tendem posteriormente a estabilizar-se por longos períodos. É de extrema importância salientar que o desenvolvimento de tolerância analgésica, por si só, não é sinal de dependência.

[i]Nota da Revisão Científica: Embora muitos se contraponham ao uso da palavra *drogadição*, que aparenta ser um aportuguesamento da forma inglesa *drug addiction*, o elemento "adição" tem origem latina (*addicto*, significando apegado, afeiçoado) e assim em muitos meios prefere-se essa forma ao termo mais vulgar "vício".

Absorção, destino e eliminação

A morfina em particular e a maioria dos opioides em geral não são tão eficazes quando administrados por via oral do que por via parenteral na mesma dose. Para a morfina, a administração oral para alívio da dor é aproximadamente três a seis vezes menos potente que a mesma dose administrada por via parenteral. Pelo fato de a absorção de morfina ser boa após administração oral, grande parte da diferença do efeito entre as vias oral e parenteral é causada pela inativação metabólica durante a primeira passagem da morfina pelo fígado. A via principal para o metabolismo da morfina é a conjugação com ácido glicurônico e o metabólito principal é a morfina-3-glicuronídeo (aproximadamente 55% da dose administrada). A morfina é também glicuronidada na posição 6 (aproximadamente 10% da dose administrada; ver Fig. 20-4). O metabólito morfina-6-glicuronídeo possui elevada afinidade pelo receptor μ e comporta-se como um analgésico potente e eficaz, especialmente quando injetado de modo a evitar a barreira hematoencefálica.[9,30] Pelo fato de acumular-se na corrente sanguínea, a morfina-6-glicuronídeo pode ser a grande responsável pelos efeitos analgésicos da morfina administrada a longo prazo.

A maior parte da morfina conjugada é eliminada do organismo pelos rins, e apenas pequenas quantidades de morfina livre são encontradas na urina. Parte da morfina glicuronidada também aparece na bile, e uma pequena porcentagem é eliminada nas fezes. A morfina geralmente não se acumula nos tecidos; em geral a eliminação completa de uma dose administrada está aproximadamente 90% concluída nas primeiras 24 horas.

Embora a morfina esteja sujeita a metabolismo de primeira passagem significativo após administração oral, é amplamente utilizada por via oral para o tratamento da dor crônica (p. ex., tratamento da dor do câncer). A dose oral de morfina em forma líquida pode variar desde menos de 10 mg a cada 4 horas até 2.500 mg a cada 4 horas; a maioria dos pacientes não necessita mais do que 200 mg/dia. A morfina também está disponível para uso oral em comprimidos de liberação controlada para produzir analgesia mais duradoura (p. ex., 12 horas). Com relação às amplas faixas de doses relatadas necessárias para o controle da dor em casos de dor crônica, em primeiro lugar é necessário ter presente que a dor crônica é controlada por titulação da dose para evitar surtos de dor e, em segundo, que a tolerância analgésica provavelmente está presente ou irá desenvolver-se. As dosagens de morfina necessárias para tratar a dor crônica podem ser bastante elevadas. Em pacientes terminais, não deve haver preocupação com o desenvolvimento de dependência física.

Usos terapêuticos gerais

A dor é um sintoma comum que dá motivo para uma consulta a um dentista ou médico. A dor está quase sempre presente após procedimentos invasivos ou cirurgia. A morfina e outros analgésicos opioides agonistas puros são os fármacos analgésicos mais eficazes conhecidos e têm uma capacidade ímpar para controlar a dor. Como já salientado anteriormente, esses medicamentos fornecem apenas alívio sintomático da dor, sem influenciar a sua causa subjacente. Os opioides, quando administrados em doses terapêuticas para produzir analgesia, também provocam sonolência (da qual o paciente é facilmente despertado) e tranquilização. Há, sem dúvida, um componente ansiolítico ou sedativo significativo no efeito analgésico de opioides. Embora náuseas e vômitos, depressão respiratória, obstipação, tolerância e dependência física possam ser os inconvenientes de sua utilização, os opioides inegavelmente produzem uma combinação importante de efeitos desejáveis (p. ex., analgesia e sedação) em pacientes com dor.

Além da sua aplicação para alívio da dor, os opioides podem ser úteis na indução do sono, desde que a insônia seja causada por dor ou tosse. Os analgésicos opioides não devem ser utilizados para

TABELA **20-2**

Comparação entre Opioides Analgésicos

NOME NÃO COMERCIAL (GENÉRICO)	NOME COMERCIAL (MARCA)	DOSES TERAPÊUTICAS USUAIS (mg)	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DURAÇÃO (h)	POSSIBILIDADE DE DEPENDÊNCIA
Alfentanila	Alfast, Rapifen	0,5-2*	IV	0,5	Alta
Buprenorfina†	—	0,3-0,6	IM, IV	4-6	Baixa
Butorfanol†	—	1-4	IM	3-4	Baixa
		0,5-2	IV	2-4	Baixa
		1-2	Nasal	3-4	Baixa
Codeína	Codein	30-60	Oral	4-6	Baixa-moderada
Dezocina†	—	5-20	IM	3-6	Baixa
		2,5-10	IV	2-4	Baixa
Fentanila	Fentanest, Nilperidol	0,05-0,1	IM	1-1,5	Alta
		0,05-0,1*	IV	0,5-1	Alta
Heroína‡	—	3-5	IM	3-4	Alta
Hidrocodona	—	5-10	Oral	4-6	Moderada
Hidromorfona	—	1-4	IM, SC	4-6	Alta
		2-4	Oral	4-6	Alta
Levorfanol	—	2-3	SC, oral	4-5	Alta
Petidina	Dolantina, Dolosal, Dornot, Petinan	50-150	IM, SC	3-4	Alta
		50-150	Oral§	3-4	Moderada
Metadona	Mytedom	2,5-10	IM, SC	3-5	Moderada
		5-15	Oral	4-6	Moderada
Morfina	Dimorf, Dolo Moff, Morfenil	10-15	IM, SC	4-5	Alta
		20-60	Oral	3-5	Moderada
Nalbufina†	Nubain	10	IM, IV, SC	3-6	Baixa
Oxicodona	Oxycontin	5-10	Oral	4-5	Alta
Oximorfona	—	1-1,5	IM, SC	4-6	Alta
		0,5	IV	4-6	Alta
Pentazocina†	—	30	IM, IV, SC	3-4	Baixa
		50	Oral	3-4	Baixa
Propoxifeno	—	32-65	Oral§	4-6	Baixa-moderada
Sufentanila	Biosufenil, Fastfen, Sufenta	0,01-0,025*	IV	0,5-1	Alta
Tramadol	Sylador, Timasen, Tramadon, Tramal	50-100	Oral	4-6	Baixa

As estimativas de duração de ação e possibilidade de causar dependência baseiam-se em informações da literatura e não são definitivas.
*Doses maiores podem ser usadas para anestesia geral.
†Agonista-antagonista misto.
‡A heroína é um fármaco de Classe I e não está disponível para uso clínico rotineiro.
§A eficácia de petidina e propoxifeno administrados por via oral é controversa.
IM, intramuscular; *IV*, intravenosa; *SC*, subcutânea.

sedação noturna na ausência de tosse ou dor. A morfina é também é eficaz no tratamento do edema pulmonar. O uso de morfina e outros opioides em anestesia é discutido no final desta seção.

Codeína

Como a morfina, a codeína é um alcaloide de ocorrência natural presente no pó de ópio. A diferença em relação à morfina é apenas a presença de um substituinte metoxi ($–OCH_3$) no lugar do grupo hidroxila na posição 3 da molécula (Fig. 20-5). Essa sutil mudança estrutural fornece à codeína eficácia significativa por via oral. A codeína é usada principalmente como analgésico e antitussígeno de administração oral. Como a morfina, a codeína é metabolizada primariamente pelo fígado e é eliminada principalmente na urina, amplamente em formas inativas. Além disso, uma porcentagem pequena (cerca de 10%) da codeína é desmetilada na posição 3 formando morfina, e após doses terapêuticas de codeína encontra-se morfina livre e conjugada em pequenas quantidades na urina. Essa conversão, além do fato de que a codeína liga-se muito pouco ao receptor μ, levou a considerar-se a codeína como um pró-fármaco no que diz respeito à sua ação analgésica.

Assim como com todos os analgésicos opioides, as ações analgésicas e antitussígenas da codeína (e seus efeitos depressores respiratórios e sedativos) são de origem central. A codeína é geralmente classificada como um analgésico opioide fraco ou leve. A impressão de que a codeína é um analgésico suave incapaz de proporcionar efeito analgésico equivalente ao da morfina é errada, mas muito difundida. Quando administradas por via intramuscular, a morfina como analgésico é cerca de 12 vezes mais potente do que a codeína. Essa relação significa simplesmente que são necessários cerca de 120 mg de codeína para produzir um efeito analgésico equivalente a 10 mg de morfina. Atualmente, no entanto, doses de codeína superiores a 60 mg (por via oral) não são comumente usadas e não são oficialmente reconhecidas como seguras e eficazes pela U.S. Food and Drug Administration (FDA). Por conseguinte, permanece a impressão de que a codeína tem eficácia analgésica limitada e que uma dose de 60 mg de codeína representa um "teto analgésico", acima do qual doses maiores não proporcionariam maior efeito analgésico. Essa crença muito difundida, embora apoiada por uma regulamentação legal, é inconsistente com as avaliações clínicas sobre a eficácia analgésica da codeína.

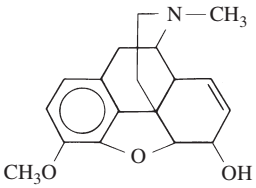


FIGURA **20-5** Fórmula estrutural da codeína.

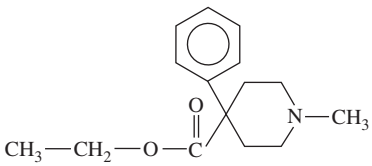


FIGURA **20-6** Fórmula estrutural da petidina.

A dose analgésica recomendada de codeína é de 30 a 60 mg por via oral; a dose antitussígena recomendada é de 15 a 20 mg por via oral. Nessas doses, os efeitos colaterais da codeína são poucos e geralmente insignificantes; náuseas, obstipação, tonturas e sedação são os mais frequentemente observados. Um efeito particularmente indesejável em indivíduos que se submeteram a cirurgia odontológica é o aumento da incidência de náuseas e vômitos que se verifica com doses maiores. Dentre os opioides, a codeína é especialmente adequada para o alívio da dor em indivíduos ambulatoriais porque é eficaz por via oral; pode proporcionar analgesia e alívio significativo da dor opressiva, contínua; e pode ser tomado por períodos relativamente longos com pouco ou nenhum risco de dependência física. Uma dose de 60 mg de codeína três a quatro vezes ao dia durante 6 a 8 semanas não está associada a dependência física significativa. No entanto, há desenvolvimento de tolerância ao efeito analgésico da codeína ao longo do tempo, e é provável que a posologia deva ser aumentada gradualmente.

A comprovada utilidade analgésica da codeína em algumas situações que mostram resposta pequena ou limitada aos analgésicos não opioides torna a codeína um fármaco útil para determinados estados dolorosos. A dor dentária associada a inflamação não deve ser tratada com codeína isoladamente, porque nem a codeína nem nenhum dos outros opioides tem propriedades anti-inflamatórias. Em vez disso, para casos de dor odontológica envolvendo inflamação é conveniente usar ácido acetilsalicílico ou outro medicamento anti-inflamatório não esteroide isoladamente ou em combinação com a codeína.

Diidrocodeína, Oxicodona e Hidrocodona

A diidrocodeína (nos EUA, contida no Synalgos DC), oxicodona (no Brasil, contida no Oxycontin) e a hidrocodona (nos EUA, contida no Vicodin[ii]) são opioides fenantrênicos com estruturas semelhantes às da morfina e codeína. Semelhante à codeína, esses fármacos têm uma substituição metoxi ($-OCH_3$) para o grupo hidroxila na posição 3 da molécula básica da morfina. Eles têm uma boa eficácia oral e são usados principalmente como analgésicos orais. Não diferem de maneira significativa da morfina em termos de seus aspectos farmacológicos importantes. A oxicodona é aproximadamente equipotente à morfina quando administradas por via parenteral; entretanto, nos EUA é utilizada apenas em preparações orais. Uma dose oral de 5 mg de oxicodona é aproximadamente equivalente a 30 a 60 mg de codeína. Uma preparação de liberação controlada de oxicodona (OxyContin) tem sido objeto de controvérsia devido ao potencial uso abusivo e toxicidade. O potencial de abuso para essa forma de oxicodona parece ser causado, pelo menos em parte, pela maior quantidade final de fármaco presente na formulação de liberação controlada. A hidrocodona é ligeiramente menos potente do que a oxicodona; como antitussígeno, é aproximadamente 2,5 vezes mais potente que a codeína. A dose analgésica usual de diidrocodeína é metade da codeína.

Petidina[iii]

A petidina é um fármaco analgésico fenilpiperidínico sintético que é estruturalmente diferente da morfina (Fig. 20-6). A petidina foi inicialmente desenvolvida como um fármaco atropínico, mas posteriormente verificou-se que possui eficácia analgésica significativa. Em 1939 foi introduzida como fármaco analgésico, sedativo e antiespasmódico eficaz contra a maioria dos tipos de dor e supostamente sem muitas das propriedades indesejáveis da morfina. Ao longo do tempo, no entanto, ficou claro que a petidina não difere de maneira significativa da morfina em sua farmacologia geral. Assim, em doses terapêuticas (80 a 100 mg por via parenteral) produz analgesia, sedação, depressão respiratória e os demais efeitos centrais comuns aos opioides como classe. A petidina tem aproximadamente um oitavo a um décimo da potência da morfina; quando administrada por via parenteral em doses equianalgésicas, os graus de sedação e depressão respiratória são os mesmos para os dois fármacos. Pelo fato de manter certa ação atropínica, a constrição pupilar é menor com a petidina, assim como a incidência de espasmo do trato biliar. Semelhante a outros analgésicos opioides, a petidina pode ser espasmogênica para a musculatura lisa do trato gastrintestinal, mas difere de outros opioides na medida em que geralmente não é considerada de valor para o tratamento de diarreia. Um congênere da petidina, o difenoxilato (nos EUA, contido no Lomotil[iv]), é amplamente utilizado para esse fim.

A petidina é usada como analgésico no trabalho de parto e parto mais do que outros agonistas puros. Seu efeito analgésico máximo ocorre logo após a administração parenteral e sua duração de ação é curta (3 a 4 horas). A petidina administrada à mãe pode produzir depressão respiratória neonatal; a concentração de norpetidina (um metabólito ativo) no sangue fetal aumenta no decorrer do tempo. Entretanto, não há relatos de riscos neonatais adicionais pelo uso de petidina.[19]

Com frequência a petidina é erroneamente considerada um fármaco analgésico oral útil em doses aproximadamente iguais às administradas por via parenteral (50 a 100 mg). Sua eficácia oral é de aproximadamente um quarto da eficácia parenteral; portanto, a dose de petidina administrada por via oral deve ser cerca de quatro vezes maior para produzir analgesia equivalente à obtida quando administrada por via parenteral. A duração da ação da petidina é menor do que a da morfina, necessitando de uma administração mais frequente de petidina para alívio da dor contínua. A intoxicação aguda associada a esse fármaco também difere da intoxicação associada à morfina, pois pode ocorrer excitação do SNC, produzida pelo metabólito norpetidina e manifestada como tremores e convulsões, diferentemente do estupor e coma tipicamente associados à intoxicação com morfina.

Finalmente, a petidina é comumente usada de maneira abusiva por profissionais de saúde que acreditam equivocadamente que a petidina tem uma tendência menor à dependência e que a suspensão do fármaco pode ser realizada de maneira mais fácil do que a da morfina. Além de a dependência à petidina ter sido amplamente documentada desde sua introdução, a petidina tem potencial para uso abusivo significativo.

Metadona

A metadona é um analgésico opioide agonista puro, sintético, qualitativamente semelhante a outros opioides em sua farmacologia. A estrutura difenil-heptano da metadona é mostrada na Figura 20-7; embora não se assemelhe à morfina, a metadona é induzida por fatores estéricos a assumir a configuração que, aparentemente, é necessária para interação agonista com os receptores opioides μ. A metadona é aproximadamente equipotente à

[ii]Nota da Revisão Científica: Não disponível atualmente no Brasil.

[iii]Nota da Revisão Científica: "Petidina" é o nome oficial constante na lista de Denominações Comuns Brasileiras da Anvisa. Entretanto, muitos textos em português ainda trazem o nome pelo qual ficou muitos anos conhecida, "meperidina", que é também como consta na literatura em inglês.

[iv]Nota da Revisão Científica: Não disponível atualmente no Brasil.

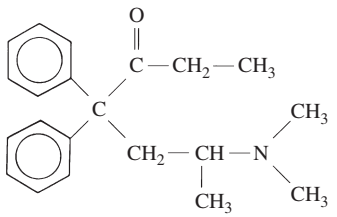


FIGURA **20-7** Fórmula estrutural da metadona.

morfina e, além de apresentar maior eficácia por via oral, pouco difere da morfina. De maneira semelhante à morfina, a metadona produz analgesia, sedação, depressão respiratória, miose, efeitos antitussígenos e efeitos subjetivos similares aos da morfina. Também é obstipante e pode causar espasmo do trato biliar. É bem absorvida no trato gastrintestinal e, subsequentemente, torna-se localizada no pulmão, rins e fígado, onde sofre uma biotransformação extensa. Os principais metabólitos da metadona são eliminados na urina e na bile, juntamente com pequenas quantidades de fármaco inalterado.

Pelo fato de a metadona ser um potente agente analgésico eficaz por via oral, foi inicialmente restrita por lei para uso no tratamento da dependência a opioides. A metadona possui uma combinação de propriedades que torna seu uso em programas de manutenção superior ao de outros opioides. Como já indicado, a metadona tem eficácia oral significativa. Embora sua duração de ação seja semelhante ao da morfina após administração única, a metadona apresenta efeito persistente quando administrada repetidamente. A duração da ação da metadona é efetivamente aumentada, possibilitando uma dosagem única diária para suprimir sintomas de abstinência em indivíduos dependentes de opioides.

Nos relatos iniciais sobre o uso da metadona em programas de manutenção para viciados em heroína, empregou-se o termo *bloqueio*. Após a administração de doses relativamente altas de metadona proclamou-se bloqueio dos efeitos da heroína e desaparecimento da "fome de droga" nos viciados em heroína. No entanto, essa descrição é enganosa, porque promove a interpretação de que a ação da metadona é equivalente a antagonismo em nível de receptor, atribuindo à metadona uma propriedade farmacológica que ela não possui. A metadona não é um antagonista de receptores opioides mas sim um agonista puro, assim como os outros opioides discutidos nesta seção. O uso da metadona (ou de qualquer outro agonista opioide) em programas de manutenção está relacionado com tolerância e dependência cruzadas, e não com alguma propriedade particular da metadona de "bloquear" os efeitos da heroína.

A tolerância cruzada entre opioides significa que se um indivíduo tornou-se tolerante aos efeitos de um deles (p. ex., heroína), também apresentará tolerância aos efeitos de outros opioides. Na presença de dependência cruzada, um indivíduo fisicamente dependente de um opioide pode ser transferido para um opioide diferente para evitar a manifestação de sintomas de abstinência. Essas são afirmações gerais de princípios que se aplicam aos opioides como classe, porque o receptor μ é o principal receptor no qual esses agonistas atuam. Na prática, pelo fato de haver diferenças entre agonistas opioides, tanto a tolerância cruzada como a dependência cruzada são incompletas. Em sua forma de uso em programas de manutenção, a metadona representa simplesmente a substituição de um opioide por outro, e a metadona é usada em vez de outros opioides primariamente porque pode ser administrada por via oral e tem uma prolongada duração de ação.

Propoxifeno

O propoxifeno é um analgésico opioide sintético estruturalmente aparentado à metadona. O propoxifeno foi inicialmente introduzido e legalmente classificado como um analgésico "não narcótico". Atualmente, está listado na Classe IV da Lei de Substâncias Controladas de 1970 dos EUA, ao passo que a codeína, o opioide com o qual o propoxifeno é normalmente comparado, está listada na Classe II. Demonstrou-se amplamente que o propoxifeno está sujeito a uso abusivo e que realmente há desenvolvimento de dependência física durante uso prolongado de doses altas. Em geral, estima-se que a tendência à dependência ao propoxifeno é ligeiramente menor do que a da codeína.

Apesar do exposto, a eficácia do propoxifeno é tão igual ou menor do que a do ácido acetilsalicílico ou do paracetamol para alívio da dor.[23] Contudo, sua toxicidade é consideravelmente mais preocupante que a desses analgésicos ou da codeína, e seu uso clínico está diminuindo. Embora o propoxifeno produza efeitos centrais que parecem ser qualitativamente semelhantes aos da codeína e de outros opioides no SNC, não há consenso geral de que a analgesia seja uma dessas ações centrais, pelo menos com as doses comumente usadas. No entanto, o propoxifeno tem sido amplamente utilizado como analgésico, e afirma-se que cerca de 65 mg de cloridrato de propoxifeno ou 100 mg de napsilato de propoxifeno sejam equivalentes em eficácia analgésica a 65 mg de codeína.

O uso atualmente reconhecido do propoxifeno é para o tratamento da dor leve a moderada, sendo frequentemente prescrito no lugar da codeína, aparentemente por causa da injustificada grande preocupação quanto à tendência ao desenvolvimento de dependência a codeína. Entretanto, a intoxicação aguda com propoxifeno ocorre em doses próximas da faixa terapêutica, e pode produzir depressão respiratória e do SNC, confusão, alucinações e sintomas não tipicamente associados a opioides, tais como estimulação central, convulsões, cardiotoxicidade e diabetes insípido nefrogênico. O propoxifeno também está associado a um elevado grau de letalidade e a sua toxicidade é aumentada pelo consumo de álcool. Sua toxicidade é decorrente principalmente do metabólito tóxico nordextropropoxifeno. Por essa razão, seu uso não é recomendado em pacientes com insuficiência renal, ou com distúrbios hepáticos, e idosos. Sua baixa relação risco-benefício ganhou uma "tarja preta" do FDA e está sendo retirado do mercado no Reino Unido.[1]

Fentanila e Congêneres

Fentanila, alfentanila, sufentanila e remifentanila são compostos 4-anilopiperidínicos (Fig. 20-8). São analgésicos potentes com durações de ação relativamente curtas, frequentemente utilizados como suplementos intravenosos durante a anestesia geral com fármacos anestésicos inalatórios ou intravenosos ou como o componente principal de anestesia balanceada (p. ex., com óxido nitroso e um fármaco bloqueador neuromuscular), especialmente em cirurgia cardíaca. A principal vantagem desses opioides mais potentes é a estabilidade cardiovascular que eles fornecem durante a cirurgia.[3]

A anestesia analgésica com morfina data da virada do século XX, quando a morfina foi combinada com escopolamina para cirurgia. As ocorrências de amnésia incompleta, liberação de histamina, hipotensão e depressão respiratória pós-operatória associadas às altas doses de morfina necessárias durante a cirurgia fizeram com que a petidina fosse subsequentemente testada. No entanto, a petidina apresentou outras desvantagens (p. ex., estabilidade cardiovascular precária), tendo sido desde então substituída pela fentanila e seus congêneres, os quais são mais eficazes do que a morfina em reduzir as respostas endócrinas e metabólicas da cirurgia e manter a estabilidade cardiovascular.

Embora esses agentes mais recentes tenham encontrado aplicação generalizada na prática anestésica atual, particularmente em cirurgia cardíaca, eles têm limitações. A desvantagem mais grave associada aos opioides usados como anestésicos analgésicos é que eles não são anestésicos, e seu uso está associado a uma elevada incidência de sinais de anestesia inadequada (p. ex., sudorese, dilatação pupilar ou abertura dos olhos durante a cirurgia). O uso do termo *anestésico* para descrever as características farmacológicas desses agentes é inadequado. Além disso, a consciência durante a cirurgia e amnésia inadequada após a cirurgia são comuns. Outras desvantagens incluem hipertensão após esternotomia (que pode resultar em isquemia miocárdica e infarto), bradicardia (que pode ser evitada pelo pré-tratamento com atropina), depressão respiratória e rigidez muscular, especialmente das cavidades abdominal e torácica. Embora esses opioides proporcionem maior estabilidade cardiovascular durante a indução e ao longo de toda a cirurgia, a "anestesia" produzida pode ser incompleta.

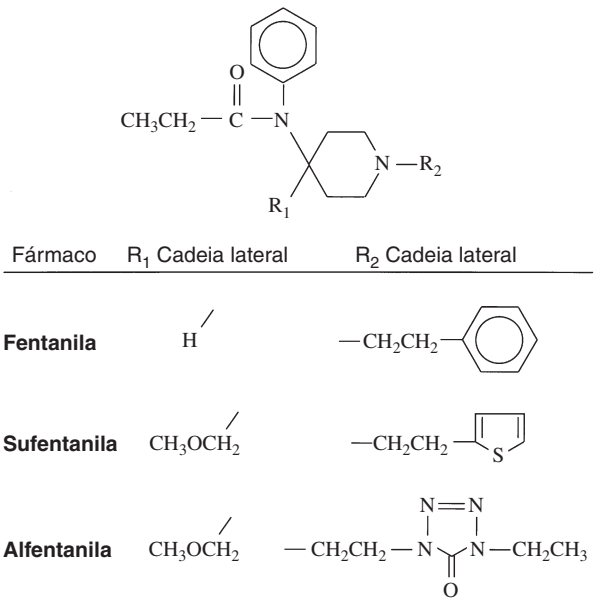


FIGURA **20-8** Fórmulas estruturais da fentanila, sufentanila e alfentanila.

A fentanila é muito mais lipossolúvel que a morfina, fato em grande parte responsável por seu início mais rápido e duração mais curta da ação; a fentanila é também 80 a 100 vezes mais potente que a morfina. A velocidade de início possibilita à fentanila ter um papel na indução da anestesia. Em comparação com a fentanila, a sufentanila é 5 a 10 vezes mais potente, enquanto a alfentanila é menos potente. De modo similar à fentanila, esses fármacos são de ação rápida quando administrados por via parenteral e têm durações de ação curtas. Por causa de seu início rápido e curta duração de ação, mesmo após administrações repetidas, a alfentanila tornou-se fármaco de escolha para anestesia ambulatorial. A remifentanila, o mais novo dos anestésicos opioides, é rapidamente degradado por esterases na corrente sanguínea e nos tecidos. Tem a menor duração de ação entre todos os opioides 4-anilopiperidínicos e pode desempenhar um papel especial em procedimentos curtos, ocasiões em que se deseja um efeito analgésico temporário.

Além de seu uso em cirurgia cardíaca, a fentanila atualmente está disponível em duas formas especiais de dosagem para controle da dor. Pelo fato de ser lipofílica, a fentanila está disponível como adesivo cutâneo para absorção transdérmica do fármaco. Essa formulação, usada principalmente para o tratamento da dor crônica (p. ex., a dor do câncer) promove fornecimento contínuo do fármaco em concentrações terapêuticas com menor incidência de obstipação e náusea.[4,10] Pacientes com dor crônica frequentemente apresentam o que é chamado de *dor incidental* enquanto tomam opoides para o controle da dor. A fentanila formulada como um pirulito está disponível para início rápido (absorção sublingual) de analgesia para controle de episódios de dor incidental[v].

Outros Opioides

Uma série de outros analgésicos opioides, alguns deles listados na Tabela 20-2, não foram discutidos porque oferecem pouca ou nenhuma vantagem terapêutica sobre a morfina ou a codeína, e na maioria das vezes não são amplamente utilizados. Novos analgésicos opioides continuam a ser desenvolvidos, particularmente agentes com propriedades agonistas-antagonistas mistas (ver adiante), e é provável que alguns desses cheguem a encontrar aplicação clínica.

[v]Nota da Revisão Científica: Outras denominações para este fenômeno (*breakthrough pain*) são dor irruptiva, dor episódica e escapes de dor.

AGONISTAS-ANTAGONISTAS MISTOS E ANTAGONISTAS DE RECEPTORES OPIOIDES

Fármacos que possuem eficácia agonista e antagonista foram sintetizados pela primeira vez há cem anos. Eles possuíam efeitos predominantemente antagonistas (p. ex., nalorfina) e foram inicialmente usados para reverter ou bloquear os efeitos dos opioides agonistas puros. Hoje, a naloxona e a naltrexona, ambos antagonistas puros dos receptores de opioides, suplantaram o uso de nalorfina, um agonista-antagonista misto usado durante anos como antagonista de receptores opioides para reverter a intoxicação aguda com esses fármacos. A naloxona é usada quase exclusivamente para reverter os efeitos de agonistas opioides (p. ex., na intoxicação aguda por opioides); a naltrexona é usada na manutenção da desintoxicação de indivíduos que fazem uso abusivo de opioides. Uma formulação injetável de liberação prolongada de naltrexona que precisa ser administrada apenas uma vez ao mês foi aprovada para o controle e prevenção do alcoolismo.[18,40]

O número de agonistas-antagonistas mistos cresceu desde o início dos anos 1950 porque a expectativa é que tais fármacos fossem analgésicos potentes sem tendência a causarem dependência e abuso. A manipulação química da estrutura de opioides produziu compostos com propriedades agonistas e antagonistas variadas. Esperava-se que a combinação correta dessas propriedades produziria um fármaco analgésico potente e eficaz que não seria usado de maneira abusiva. No entando, rapidamente aprendeu-se que os fármacos com propriedades agonistas e antagonistas eram muitas vezes impróprios para uso clínico como analgésicos por causa de efeitos colaterais disfóricos indesejáveis. O aspecto bloqueador de receptor opioide do seu perfil farmacológico não impede o uso abusivo nem isenta tais fármacos de tolerância e dependência.

Em estudos animais cuidadosamente controlados estabeleceu-se que agonistas-antagonistas mistos possuíam propriedades de reforço que levam a autoadministração. Nesse aspecto, os agonistas-antagonistas são semelhantes aos agonistas opioides puros (p. ex., morfina), embora tenham menos eficácia de reforço do que os agonistas opioides puros. Desenvolve-se tolerância aos efeitos agonistas desses fármacos, mas não aos seus efeitos antagonistas. Os indivíduos que usam repetidamente agonistas-antagonistas mistos podem tornar-se fisicamente dependentes, assim como pode ocorrer com o uso repetido de morfina e outros agonistas opioides puros, embora os sintomas da abstinência sejam diferentes dos sintomas produzidos por agonistas morfina-símiles.

Naloxona, Naltrexona e Nalmefeno

A naloxona (Fig. 20-9), a naltrexona e o nalmefeno são os antagonistas dos receptores de opioides atualmente disponíveis que são essencialmente desprovidos de efeitos agonistas opioides. Além de antagonizar os efeitos dos opioides, esses fármacos podem bloquear as ações agonistas da maioria dos agonistas-antagonistas mistos. Esse é um ponto importante, porque a depressão respiratória produzida pela pentazocina, um agonista-antagonista misto, é reversível pela naloxona, naltrexona e nalmefeno, mas não pelos fármacos agonistas-antagonistas mistos utilizados como analgésicos. O principal uso dos antagonistas de receptores opioides puros é no tratamento de intoxicação aguda por opioides. Esses antagonistas opioides puros são específicos e melhoram a ventilação rapidamente; entretanto, não são estimulantes respiratórios gerais. Em contrapartida, eles não diminuem a respiração ainda mais se administrados em indivíduos com depressão respiratória produzida por outros fármacos (p. ex., barbitúricos e álcool). Em um caso de depressão respiratória de causa desconhecida, a falta de resposta à naloxona, naltrexona ou nalmefeno seria altamente sugestiva de intoxicação por fármacos não opioides.

A naloxona, que não é eficaz quando administrada por via oral, tem início de ação quase imediato e curta duração de ação (1 a 4 horas) quando administrada por via parenteral. Doses adicionais podem ser necessárias em intervalos de 20 a 60 minutos, especialmente se a naloxona estiver sendo usada para reverter uma intoxicação por agonista opioide de ação prolongada. A naltrexona difere da naloxona, pois é eficaz por via oral e tem uma

duração de ação extraordinariamente prolongada. Uma dose única por via oral pode suprimir os efeitos de agonistas opioides por 48 a 72 horas. Esses atributos sugerem que a naltrexona pode ser útil na manutenção de condições livres de opioides em indivíduos desintoxicados, anteriormente dependentes. Uma administração única diária do medicamento pode efetivamente bloquear a ação de 25 mg de heroína injetada por via intravenosa 24 horas após a última dose de naltrexona. A naltrexona também pode mostrar-se útil para o tratamento de uma superdosagem de morfina, porque pode evitar a necessidade de monitorar o paciente pela possibilidade de recaída da depressão respiratória. O nalmefeno é um medicamento ativo por via oral cuja duração de ação é ainda mais prolongada do que a naltrexona.[40]

Agonistas-Antagonistas Mistos

Pentazocina

A pentazocina é um agonista de receptores opioides κ e um agonista parcial ou antagonista fraco nos receptores μ. Trata-se de um derivado do benzomorfano, estruturalmente relacionado com a morfina (Fig. 2-10), com uma substituição alil-símile no nitrogênio do anel piperidínico (como muitos antagonistas de receptores de opioides). A pentazocina é um dos produtos iniciais resultantes de esforços contínuos para desenvolver analgésicos opioides eficazes com pouca ou nenhuma tendência a causar dependência ou potencial de abuso. A pentazocina foi inicialmente promovida como sendo isenta de tendência à dependência, mas assim como ocorre com outros opioides agonistas-antagonistas mistos e agonistas puros, produz os seus principais efeitos sobre o SNC e o trato gastrintestinal e induz efeitos subjetivos e euforia semelhantes à morfina. Pode desenvolver-se dependência física e psíquica à pentazocina e o fármaco tem sido amplamente usado de maneira abusiva. Os comprimidos de pentazocina para uso oral eram esmagados e autoadministrados por via intravenosa, frequentemente em combinação com o anti-histamínico tripelenamina, para provocar um efeito eufórico. Para evitar esse uso da pentazocina nos Estados Unidos, o antagonista opioide naloxona (0,5 mg) foi adicionado à formulação e o nome comercial do fármaco foi mudado para Talwin NX.[vi]

Pelo fato de a naloxona ter pouco efeito quando tomado por via oral, o uso de pentazocina de acordo com a orientação produz a analgesia desejada. Quando administrado por via intravenosa, no entanto, a quantidade de naloxona presente na formulação é suficiente para antagonizar completamente os efeitos centrais da pentazocina. Em contraste com a codeína (ou outros agonistas puros), a pentazocina não suprime os sintomas de abstinência em indivíduos dependentes de outros opioides, mas também não consegue antagonizar a depressão respiratória induzida pela morfina. Contudo, a pentazocina pode precipitar sinais de abstinência em um indivíduo dependente de opioides, devido à sua atividade antagonista residual em receptores μ.

A pentazocina é bem absorvida pelo trato gastrintestinal. É metabolizada principalmente no fígado em conjugados de ácido glicurônico, embora pequenas quantidades de pentazocina livre sejam eliminadas na urina. Como analgésico, tem aproximadamente um terço da potência da morfina quando administrada por via intramuscular. Quando utilizada por via oral, geralmente no lugar de codeína, aproximadamente 50 mg de pentazocina são considerados equivalentes a 60 mg de codeína para aliviar a dor. A capacidade da pentazocina de aliviar a dor em doses maiores não é comparável com a de agonistas opioides puros. Geralmente, o efeito analgésico máximo de analgésicos agonistas-antagonistas mistos é menor do que o da morfina ou de outros agonistas opioides puros. Em doses terapêuticas, a pentazocina apresenta efeitos sobre o SNC e trato gastrintestinal que são qualitativamente semelhantes aos efeitos de outros opioides (p. ex., tonturas, náuseas, sedação e analgesia). Em contraste com a maioria dos outros opioides, a pentazocina pode aumentar a frequência cardíaca e a pressão arterial. Em doses tóxicas, produz efeitos disfóricos e depressão respiratória típica semelhante à dos opioides, embora a depressão respiratória não aumente proporcionalmente com doses crescentes como ocorre com o uso de agonistas opioides puros.

[vi]Nota da Revisão Científica: Não há preparação de pentazocina disponível atualmente no Brasil.

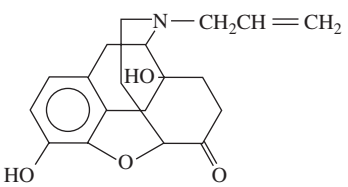


FIGURA **20-9** Fórmula estrutural da naloxona.

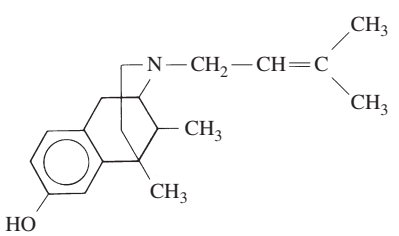


FIGURA **20-10** Fórmula estrutural da pentazocina.

Butorfanol

O butorfanol, a buprenorfina e a nalbufina são tradicionalmente agrupados como exemplos de fármacos com uma mistura de propriedades agonistas e antagonistas opioides. Entretanto, esses fármacos são significativamente diferentes entre si, e esse agrupamento pode não ser justificável. O grande impulso no desenvolvimento de compostos com efeitos predominantes sobre o receptor opioide κ foi a crença de que tais fármacos reteriam atividade analgésica significativa sem provocar a depressão respiratória e a tendência a dependência associadas a fármacos morfina-símiles, cujos efeitos analgésicos e depressores respiratórios são produzidos no receptor opioide μ. Esse esforço foi parcialmente bem-sucedido. Embora em doses terapêuticas esses fármacos causem depressão respiratória equivalente à produzida por 10 mg de morfina, a depressão não aumenta proporcionalmente com o aumento das doses. No entanto, a analgesia também não aumenta.

O butorfanol é um derivado do morfinano, aproximadamente quatro a seis vezes mais potente que a morfina como analgésico. Trata-se de um agonista de receptores opioides κ e agonista parcial fraco no receptor μ. É pouco provável que o fármaco precipite sintomas de abstinência nos indivíduos dependentes de opioides, mas também não apresenta dependência cruzada. Como analgésico substituto da morfina, o butorfanol tem baixo potencial de abuso e a depressão respiratória tende a um platô que vai além das doses terapêuticas. O butorfanol foi testado como anestésico analgésico (semelhante ao agonista puro fentanila), mas pelo fato de ter uma tendência semelhante à pentazocina de aumentar o trabalho cardíaco, não é adequado para essa aplicação. Outra limitação do butorfanol é a possibilidade de efeitos colaterais disfóricos.

O butorfanol está sujeito a importante metabolismo de primeira passagem; aproximadamente 80% de uma dose oral são metabolizados logo de início, e a biodisponibilidade após administração oral é baixa. Com base nesse perfil farmacológico, o butorfanol, que já estava disponível em uma forma injetável para uso obstétrico, foi comercializado em uma formulação de *spray* nasal como medicamento não oficializado para dores agudas em 1992 e nos Estados Unidos foi mais frequentemente usado para cefaleias enxaquecosas. Em um período de três anos da liberação da formulação não injetável, houve aumento de 7 vezes dos relatos de reações adversas, incluindo casos de dependência e drogadição. Desde então, foi declarado como narcótico de Classe IV pela Drug Enforcement Administration.[17]

Nalbufina

A nalbufina está estruturalmente relacionada com a naloxona, mas é equipotente a doses analgésicas regulares de morfina. Ela tem

uma pronunciada ação antagonista no receptor μ, fato que a distingue de outros agonistas-antagonistas mistos disponíveis. A nalbufina é um agonista em receptores opioides κ, mas produz poucas reações disfóricas. Devido à sua exclusiva mescla de eficácia agonística e antagonística, a nalbufina tem sido usada para reverter a depressão respiratória produzida por outros opioides, sem perda de analgesia. Sua maior aplicação é em pacientes cirúrgicos debilitados para os quais a perda abrupta de alívio da dor causada pela reversão da naloxona pode ameaçar a vida. Nesse contexto, é também benéfico o fato de a nalbufina produzir mínima depressão miocárdica. No entanto, mesmo com nalbufina, a reversão de opioides é potencialmente perigosa para pacientes em risco de ataque cardíaco. A nalbufina não deve ser considerada um substituto para a naloxona para o tratamento de superdosagem de fármacos em outras situações.

A nalbufina é comercializada apenas como uma solução injetável nos Estados Unidos, e raramente é utilizada fora do ambiente hospitalar. Provavelmente pelo fato de ser raro encontrar nalbufina fora desses ambientes controlados, ela raramente é encontrada em análises forenses e mantém-se, atualmente, como o único analgésico opioide não classificado no âmbito da lei de substâncias controladas (*Controlled Substances Act*) dos EUA.

Buprenorfina

A buprenorfina é potente agonista parcial do receptor opioide μ e é um analgésico 25 a 50 vezes mais potente que a morfina. Difere de outros agonistas-antagonistas, uma vez que é um potente antagonista do receptor κ e tem menos efeitos psicotomiméticos que a pentazocina ou o butorfanol. Seus efeitos agonistas são qualitativamente semelhantes aos da morfina; a buprenorfina produz uma dependência física que é descrita por ex-drogaditos como sendo semelhante à da morfina. Contudo, a buprenorfina possui duas propriedades que a colocam em um nicho exclusivo, tornando-a útil como analgésico e para o tratamento da dependência a opioides. A buprenorfina liga-se ao receptor μ com uma afinidade de duas ordens de magnitude maior do que a da morfina e desloca a morfina rapidamente do receptor. Pelo fato de ser um agonista parcial, seu espectro de efeitos farmacológicos é limitado, e o aumento da dose de buprenorfina acima da dose eficaz máxima serve apenas para ocupar os receptores μ sem aumentar o efeito farmacológico. Em altas doses a buprenorfina atua como um antagonista.

Devido a essa combinação de propriedades, a buprenorfina pode ser usada para produzir um efeito analgésico moderado e serve para limitar a atividade dos opioides mais potentes. Consequentemente, mesmo sendo capaz de aliviar sintomas de abstinência causados por uma anterior privação de opioides, a administração de buprenorfina em indivíduo dependente de opioide pode precipitar uma síndrome de abstinência imediata. A buprenorfina mimetiza os efeitos da morfina em pacientes sem uso de drogas, mas antagoniza os agonistas puros durante a coadministração.

Dezocina

A dezocina, um derivado de aminotetralina, é um antagonista do receptor μ e agonista κ. O fármaco pode aumentar o índice cardíaco e a resistência vascular pulmonar, mas diminui a resistência vascular periférica e é geralmente benigna para o coração. Em doses convencionais, a potência e a duração da ação de dezocina são semelhantes às da morfina.

Novos Compostos

O tramadol é um derivado aminocicloexanol e é usado como uma mistura racêmica. O enantiômero (+) do tramadol é um agonista fraco no receptor opioide μ e inibe a recaptura da serotonina. O enantiômero (–) é um inibidor da recaptura de norepinefina. Além disso, seu metabólito O-desmetilado é um potente agonista do receptor κ. Todas essas propriedades contribuem para a ação analgésica desse fármaco. A analgesia causada pelo tramadol é apenas parcialmente revertida pela naloxona. Como analgésico perioperatório, o tramadol pode aliviar dores moderadas a graves e geralmente é bem tolerado.[36] Os efeitos adversos mais comuns incluem náuseas, vômitos e sonolência; os efeitos sobre os parâmetros respiratórios ou cardiovasculares não são clinicamente relevantes com as doses recomendadas para adultos ou crianças. Foram relatadas convulsões provocadas pelo tramadol. O fármaco é usado por via oral e tem uma meia-vida terminal de cerca de 7 horas. O tramadol, que não está classificado como substância controlada, geralmente é considerado como não propenso a provocar abuso. Alguns relatos de uso abusivo ocorreram em indivíduos anteriormente dependentes de opioides.[44]

O tapentadol é um composto cuja farmacodinâmica está relacionada com o tramadol e foi aprovado mais recentemente para o tratamento de dor aguda. Em contraste com o tramadol, o tapentadol não é um racemato, exibe forte atividade agonista μ e inibe a recaptura de norepinfrina. Sua potência é maior do que a do tramadol e semelhante à morfina. O mecanismo dual de ação pode contribuir para um melhor perfil de efeitos colaterais, com redução das náuseas e vômitos e da obstipação.[43]

USO DE OPIOIDES PARA O CONTROLE DA DOR

Uma discussão completa sobre as características de diferenciação da dor aguda e crônica vai além do escopo deste capítulo, mas são necessários alguns comentários para entender melhor o uso de opioides no tratamento clínico da dor. Os agonistas opioides e os agonistas-antagonistas mistos podem ser usados satisfatoriamente como analgésicos para o alívio da dor aguda. Entretanto, o uso em longo prazo de opioides em estados dolorosos levanta algumas questões no que se refere à escolha do opioide, a via de administração e o papel desempenhado pelo desenvolvimento de tolerância e dependência física durante o tratamento.[29,42] O uso de agonistas-antagonistas mistos no tratamento da dor crônica é limitado. A progressão das doses de pentazocina e fármacos afins associa-se a efeitos psicotomiméticos indesejáveis. Mais relevante ainda é que as propriedades antagonistas dos agonistas-antagonistas mistas sobre o receptor μ restringem a capacidade de alternar entre agonistas puros e agonistas-antagonistas mistos para o controle da dor.

A heroína foi inicialmente considerada o fármaco de escolha para o tratamento da dor do câncer, mas ficou estabelecido que a heroína não oferece vantagem terapêutica sobre a morfina. A heroína é um pró-fármaco que é metabolizado em morfina. Embora a biodisponibilidade da morfina seja limitada devido ao metabolismo de primeira passagem, a dose pode ser ajustada para controle bem-sucedido da dor por meio da administração oral na forma líquida ou em comprimidos de liberação prolongada. A metadona é uma alternativa útil à morfina, mas pelo fato de sua meia-vida plasmática ser em média de 24 horas, a metadona acumula-se com doses repetidas e é necessário maior cuidado com seu uso.

A administração oral é geralmente considerada ideal para o tratamento da dor crônica, mas mais recentemente as vias epidural, intratecal e intravenosa de administração também são usadas em situações de analgesia controlada pelo paciente. Embora exista um medo exagerado de "viciar" os pacientes, bem como a preocupação de que permitir que os pacientes autoadministrem opioides para o controle da dor leve ao uso descontrolado, estudos indicam que a quantidade total de opioide que é autoadministrada para analgesia controlada pelo paciente geralmente não é superior à convencionalmente administrada por profissionais de saúde, sendo inclusive frequentemente menor. O uso de analgesia controlada pelo paciente dá ao paciente o controle sobre o tratamento de sua dor e descobriu-se que proporciona benefício psicológico.

O medo da dependência por parte de profissionais de saúde e pacientes frequentemente restringe a posologia adequada de opioides para o controle da dor. A dependência física inegavelmente desenvolve-se com a repetição da administração de opioides, mas praticamente inexistem evidências de que a dependência psíquica e o uso abusivo de opioides sejam consequência do uso médico em longo prazo de opioides.

USOS EM ODONTOLOGIA

Os opioides utilizados em Odontologia são principalmente aqueles disponíveis para administração oral, como codeína, hidrocodona, oxicodona e pentazocina. Morfina, petidina e fentanila são usadas

por via parenteral (conforme descrito no Cap. 47). Embora todos esses fármacos possuam ações terapeuticamente úteis, além de analgesia, em Odontologia são utilizados exclusivamente para alívio da dor. No entanto, a dor de origem dental frequentemente surge de ou é acompanhada de inflamação. Dado que os opioides não são anti-inflamatórios, a primeira escolha para alívio da dor recai sobre fármacos não opioides com eficácia anti-inflamatória (p. ex., ácido acetilsalicílico, ibuprofeno). Os opioides são particularmente úteis quando se faz necessário um controle adicional da dor. Combinações de opioides com paracetamol, ácido acetilsalicílico ou ibuprofeno são comumente utilizados e são racionais, porque entram em jogo mecanismos de alívio da dor centrais e periféricos diferentes e complementares. Embora o ácido acetilsalicílico e o ibuprofeno tenham eficácia anti-inflamatória, o paracetamol não é anti-inflamatório e não é uma boa escolha quando se deseja reduzir inflamação e dor.

Dos opioides disponíveis para uso em Odontologia, a codeína, a hidrocodona e a oxicodona são os mais comumente usados. O tramadol está adquirindo aceitação como analgésico após procedimentos odontológicos e constitui uma alternativa segura e eficaz para indivíduos que não conseguem tolerar opioides em combinação com paracetamol ou com fármacos anti-inflamatórios não esteroides.[25,45] Conforme indicado anteriormente, a eficácia analgésica do propoxifeno é questionável, e seu uso agora é em geral desencorajado. Da mesma forma, a eficácia e a utilidade da petidina administrada por via oral em doses convencionais também estão sendo reconsideradas.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Os analgésicos opioides estão sujeitos a abuso e pode haver desenvolvimento de dependências física e psíquica significativas. Os aspectos sociológicos e farmacológicos dos opioides são discutidos no Capítulo 51. Outras implicações para a Odontologia relacionam-se com as possíveis interações dos opioides com outros medicamentos que o profissional pode prescrever ou que o paciente pode tomar por motivos médicos. As interações medicamentosas com opioides administrados por via oral são incomuns ou, quando ocorrem, em geral não apresentam grande importância clínica. Contudo, existem interações reconhecidas entre opioides e depressores do SNC, neurolépticos, antidepressivos tricíclicos, inibidores da monoamino-oxidase, anestésicos locais e anticoagulantes orais que podem ser clinicamente significativas, especialmente quando os opioides são administrados por via parenteral.

Geralmente, a coadministração de depressores do SNC produz somação de efeitos e ocasionalmente uma depressão maior do que a esperada (ou seja, efeito supra-aditivo). Sabe-se que os opioides e os fenotiazínicos (p. ex., clorpromazina) causam depressão central pelo menos aditiva, incluindo depressão respiratória. Essa combinação também pode produzir incidência de hipotensão ortostática maior do que qualquer dos fármacos administrados isoladamente. Relatou-se também aumento da hipotensão com combinações de opioides e antidepressivos tricíclicos. Quando a associação de opioides e outros depressores do SNC é utilizada em Odontologia, os fármacos são geralmente administrados por infusão intravenosa e os efeitos podem ser titulados até o nível desejado. Quando usados por via oral, as doses devem ter uma margem de segurança suficiente para evitar a toxicidade dose-dependente. É incerta a importância clinica dessas interações, especialmente com as doses de opioides empregadas por via oral em Odontologia.

A coadministração de anestésicos locais e analgésicos opioides parenterais é uma prática comum e geralmente segura. Contudo, grandes doses dessas classes de fármacos apresentam toxicidade supra-aditiva e toxicidade. É provável que a acidose respiratória causada por um opioide possa aumentar a passagem de um anestésico local para o SNC.

Relata-se que a interação de opioides com anticoagulantes resulta em aumento da resposta a estes últimos, mas a importância clínica não foi estabelecida e é pouco provável que a administração de opioides por curto prazo tenha efeito significativo sobre a resposta do paciente a anticoagulantes orais.

ANALGÉSICOS E ANTAGONISTAS OPIOIDES

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Analgésicos agonistas	
Alfentanila	Alfast, Rapifen
Codeína*,[i]	Codein
Diidrocodeína[ii]	–
Fentanila	Fentanest, Nilperidol
Sistema de fentanila transdérmico	Durogesic D-trans
Sistema de fentanila transmucosa[ii]	–
Hidrocodona*,[ii]	–
Hidromorfona[ii]	–
Levometadil[ii]	–
Levorfanol[ii]	–
Petidina	Dolantina, Dolosal, Dornot, Petinan
Metadona	Mytedom
Morfina	Dimorf, Dolo Moff, Morfenil
Ópio, tintura	Elixir Paregórico
Oxicodona	Oxycontin
Oximorfona[ii]	–
Propoxifeno[ii]	–
Remifentanila	Ultiva
Sufentanila	Biosufenil, Fastfen, Sufenta
Sufentanil	Sufenta
Analgésicos agonistas-antagonistas mistos	
Buprenorfina[ii]	–
Butorfanol[ii]	–
Dezocina[ii]	–
Nalbufina	Nubain
Pentazocina[ii]	–
Antagonistas	
Nalmefeno[ii]	–
Naloxona	Narcan
Naltrexona	Revia
Outros	
Metotrimeprazina[ii]	–
Tramadol	Sylador, Timasen, Tramadon, Tramal
Tapentadol[ii]	–

*Também usado como antitussígeno ou supressor da tosse.
Notas da Revisão Científica:
[i]No Brasil, presente em várias associações (p. ex., Codaten, Tylex, Vicodil).
[ii]Não disponível no Brasil atualmente.

Está bem documentada a interação de petidina e inibidores da monoamino-oxidase resultando em reações graves e imediatas que incluem estimulação, rigidez, hipertensão e às vezes morte. É improvável que outros opioides, quimicamente não relacionados, possam causar tal extrema reação.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barkin RL, Barkin SJ, Barkin DS: Propoxyphene (dextropropoxyphene): a critical review of a weak opioid analgesic that should remain in antiquity. *Am J Ther* 13:534-542, 2006.

2. Borison HL: Central nervous system respiratory depressants-narcotic analgesics. *Pharmacol Ther [B]* 3:227-237, 1977.
3. Bovill JG, Sebel PS, Stanley TH: Opioid analgesics in anesthesia: with special reference to their use in cardiovascular anesthesia. *Anesthesiology* 61:731-755, 1984.
4. Donner B, Zenz M, Strumpf M, et al: Long-term treatment of cancer pain with transdermal fentanyl. *J Pain Symptom Manage* 15:168-175, 1998.
5. Fantin M, Fischetti C, Trapella C, et al: Nocistatin inhibits 5-hydroxytryptamine release in the mouse neocortex via presynaptic Gi/o protein linked pathways. *Br J Pharmacol* 152:549-555, 2007.
6. Fields H: State-dependent opioid control of pain. *Nat Rev Neurosci* 5:565-575, 2004.
7. Gavériaux-Ruff C, Peluso J, Befort K, et al: Detection of opioid receptor mRNA by RT-PCR reveals alternative splicing for the δ- and κ-opioid receptors. *Mol Brain Res* 48:298-304, 1997.
8. Gebhart GF, Proudfit HK: Descending modulation of pain processing. In Hunt S, Koltzenburg M, editors: *The neurobiology of pain*, Oxford, 2004, Oxford University Press.
9. Grace D, Fee JP: A comparison of intrathecal morphine-6-glucuronide and intrathecal morphine sulfate as analgesics for total hip replacement. *Anesth Analg* 83:1055-1059, 1996.
10. Grond S, Zech D, Lehman KA, et al: Transdermal fentanyl in the long-term treatment of cancer pain: a prospective study of 50 patients with advanced cancer of the gastrointestinal tract or the head and neck region. *Pain* 69:191-198, 1997.
11. Hosobuchi Y, Adams JE, Linchitz R: Pain relief by electrical stimulation of the central gray matter in humans and its reversal by naloxone. *Science* 197:183-186, 1977.
12. Houde RW, Wallenstein SL, Beaver WT: Clinical measurement of pain. In de Stevens G, editor: *Analgetics*, New York, 1965, Academic Press.
13. Hughes J: Isolation of an endogenous compound from the brain with pharmacological properties similar to morphine. *Brain Res* 88:295-308, 1975.
14. Kaiko RF, Wallenstein SL, Rogers AG, et al: Narcotics in the elderly. *Med Clin North Am* 66:1079-1089, 1982.
15. Kieffer BL: Molecular aspects of opioid receptors. In Dickenson AH, Besson J-MR, editors: *The pharmacology of pain. Handbook of experimental pharmacology*, vol 130, Berlin, 1997, Springer.
16. Laulin JP, Celerier E, Larcher A, et al: Opiate tolerance to daily heroin administration: an apparent phenomenon associated with enhanced pain sensitivity. *Neuroscience* 89:631-636, 1999.
17. Loder E: Post-marketing experience with an opioid nasal spray for migraine: lessons for the future. *Cephalalgia* 26:89-97, 2006.
18. Mannelli P, Peindl K, Masand PS, et al: Long-acting injectable naltrexone for the treatment of alcohol dependence. *Expert Rev Neurother* 7:1265-1277, 2007.
19. Marcus MME, Gogarten W, Van Aken H: Opioids in obstetrics. In Stein C, editor: *Opioids in pain control*, Cambridge, 1999, Cambridge University Press.
20. Martini L, Whistler JL: The role of mu opioid receptor desensitization and endocytosis in morphine tolerance and dependence. *Curr Opin Neurobiol* 17:556-564, 2007.
21. Meunier JC, Mollereau C, Toll L, et al: Isolation and structure of the endogenous agonist of opioid receptor-like ORL-1 receptor. *Nature* 377:532-535, 1995.
22. Miller RJ: Peptides as neurotransmitters: focus on the enkephalins and endorphins. *Pharmacol Ther* 12:73-108, 1981.
23. Miller RR, Feingold A, Paxinos J: Propoxyphene hydrochloride: a critical review. *JAMA* 213:996-1006, 1970.
24. Mogensen T, Eliasen K, Ejlersen E, et al: Epidural clonidine enhances postoperative analgesia from a combined low-dose epidural bupivacaine and morphine regimen. *Anesth Analg* 75:607-610, 1992.
25. Moore PA: JADA Continuing Education: pain management in dental practice: tramadol vs. codeine combinations. *J Am Dent Assoc* 130:1075-1079, 1999.
26. Okuda-Ashitaka E, Ito S: Nocistatin: a novel neuropeptide encoded by the gene for the nociceptin/orphanin FQ precursor. *Peptides* 21:1101-1109, 2000.
27. Ossipov MH, Lai J, King T, et al: Underlying mechanisms of pronociceptive consequences of prolonged morphine exposure. *Biopolymers* 80:319-324, 2005.
28. Owen JA, Sitar DS, Berger L, et al: Age-related morphine kinetics. *Clin Pharmacol Ther* 34:364-368, 1983.
29. Portenoy RK: Tolerance to opioid analgesics: clinical aspects. *Cancer Surv* 21:49-65, 1994.
30. Portenoy RK, Thaler HT, Inturrisi CE, et al: The metabolite morphine-6-glucuronide contributes to the analgesia produced by morphine infusion in patients with pain and normal renal function. *Clin Pharmacol Ther* 51:422-431, 1992.
31. Price DD: Psychological mechanisms of pain and analgesia. *Progress in pain research and management*, vol 15, Seattle, 1999, IASP Press.
32. Raynor K, Kong H, Chen Y, et al: Pharmacological characterization of the cloned kappa-, delta-, and mu-opioid receptors. *Mol Pharmacol* 45:330-334, 1994.
33. Reinscheid RK, Nothacker HP, Bourson A, et al: Orophanin FQ: a neuropeptide that activates an opioid-like G protein-coupled receptor. *Science* 270:792-794, 1995.
34. Salmanzadeh F, Fathollahi Y, Semnanian S, et al: Dependence on morphine impairs the induction of long-term potentiation in the CA1 region of rat hippocampal slices. *Brain Res* 965:108-113, 2003.
35. Sapira JD: Speculations concerning opium abuse and world history. *Perspect Biol Med* 18:379-398, 1975.
36. Scott LJ, Perry CM: Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs* 60:139-176, 2000.
37. Simon EJ: The opiate receptors. *Neurochem Res* 1:3-28, 1976.
38. Stein C, Cabot PJ, Schafer M: Peripheral opioid analgesia: mechanisms and clinical implications. In Stein C, editor: *Opioids in pain control*, Cambridge, 1999, Cambridge University Press.
39. Sternini C, Spann M, Anton B, et al: Agonist-selective endocytosis of mu opioid receptor by neurons in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 93:9241-9246, 1996.
40. Tambour S, Quertemont E: Preclinical and clinical pharmacology of alcohol dependence. *Fundam Clin Pharmacol* 21:9-28, 2007.
41. Thorn SE, Wattwil M, Lindberg G, et al: Systemic and central effects of morphine on gastroduodenal motility. *Acta Anesthesiol Scand* 40:177-186, 1996.
42. Twycross RG: Opioids. In Wall PD, Melzack R, editors: *Textbook of pain*, London, 1999, Churchill Livingstone.
43. Tzschentke TM, Christoph T, Kogel B, et al: (-)-(1R,2R)-3-(3-dimethylamino-1-ethyl-2-methyl-propyl)-phenol hydrochloride (tapentadol HCl): a novel mu-opioid receptor agonist/norepinephrine reuptake inhibitor with broad-spectrum analgesic properties. *J Pharmacol Exp Ther* 323:265-276, 2007.
44. Woody GE, Senay EC, Geller A, et al: An independent assessment of MEDWatch reporting for abuse/dependence and withdrawal from Ultram (tramadol hydrochloride). *Drug Alcohol Depend* 72:163-168, 2003.
45. Wynn RL: Non-traditional analgesics for dental pain. *Gen Dent* 56:122-124, 2008.
46. Yaksh TL: The spinal actions of opioids. In Hertz A, editor: *Opioids II. Handbook of experimental pharmacology*, vol 104, Berlin, 1993, Springer-Verlag.
47. Zadina JE, Hackler L, Ge L, et al: A potent and selective endogenous agonist for the μ-opiate receptor. *Nature* 386:499-502, 1997.
48. Zadina JE, Martin-Schild S, Gerall AA, et al: Endomorphins: novel endogenous mu-opiate receptor agonists in regions of high mu-opiate receptor density. *Ann N Y Acad Sci* 897:136-144, 1999.
49. Zeilhofer HU, Reinscheid RK, Okuda-Ashitaka E: Nociceptin, nocistatin and pain. In Dostrovsky JO, Carr DB, Koltzenburg M, editors: *Proceedings of the 10th World Congress on Pain. Progress in pain research and management*, vol 24, Seattle, 2003, IASP Press.

BIBLIOGRAFIA

Dickenson AH, Besson J-MR, editors: *The pharmacology of pain. Handbook of experimental pharmacology*, vol 130, Berlin, 1997, Springer.

Dostrovsky J, Carr DB, Koltzenburg M, editors: *Proceedings of the 10th World Congress on Pain*, Seattle, 2003, IASP Press.

Peptides 21:891-1154, 2000. (issue devoted to nociceptin/orphanin FQ/ORL-1 receptor system)

Reisine T: Opiate receptors, *Neuropharmacology* 34:463-472, 1995.

Stein C, editor: *Opioids in pain control*, Cambridge, 1999, Cambridge University Press.

Taylor DA, Fleming WA: Unifying perspectives of the mechanisms underlying the development of tolerance and physical dependence to opioids, *J Pharmacol Exp Ther* 297:11-18, 2001.

Williams JT, Christie MJ, Manzoni O: Cellular and synaptic adaptations mediating opioid dependence, *Physiol Rev* 81:299-343, 2001.

Zakrezewska JM, Harrison SD, editors: *Assessment and management of orofacial pain. Pain research and clinical management*, vol 14, Amsterdam, 2002, Elsevier.

CAPÍTULO 21

Analgésicos não Opioides, Anti-inflamatórios não Esteroidais e Fármacos Antirreumáticos e Antigota

ELLIOT V. HERSH, PAUL J. DESJARDINS, CLARENCE L. TRUMMEL E STEPHEN A. COOPER

Analgésicos não opioides, anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) e agentes empregados no controle da artrite reumatoide e da gota representam um grupo diversificado de compostos químicos cujo mecanismo de ação tipicamente envolve inibição de um ou mais componentes da resposta inflamatória. A dor aguda, que normalmente acompanha os eventos inflamatórios, resulta de vários procedimentos cirúrgicos odontológicos e frequentemente pode ser controlada com o uso de paracetamol, um analgésico não opioide, ou de um AINE, como o ibuprofeno. Além disso, os AINEs exercem papel importante no alívio sintomático da inflamação e da dor que acompanham a artrite. Entretanto, esses agentes não eliminam nem reduzem as causas subjacentes da doença artrítica, e a lesão articular continua progredindo, mesmo com o uso prolongado desses fármacos.

Os fármacos antirreumáticos modificadores de doença (DMARDs, *disease-modifying antirheumatic drugs*) exercem importante papel no controle da artrite reumatoide. Esses fármacos representam um grupo de agentes quimicamente não relacionados que têm usos adicionais na medicina, variando desde o tratamento da malária e do câncer até a prevenção da rejeição de órgãos transplantados. Em alguns casos, esses agentes podem retardar ou impedir algumas alterações patológicas observadas na artrite reumatoide. Entretanto, apresentam numerosos efeitos adversos graves e muitos pacientes não toleram seu uso por tempo prolongado.

CAUSAS DA INFLAMAÇÃO

A inflamação tipicamente representa a resposta a uma agressão tecidual e envolve produtos gerados por ativação de mastócitos, leucócitos e plaquetas; prostaglandinas (PGs); leucotrienos (LTs) e produtos derivados do complemento. Os aspectos clínicos da inflamação incluem *tumor* (edema), *rubor* (vermelhidão), *calor*, *dor* e perda funcional.

Embora a inflamação frequentemente seja considerada apenas um evento patológico, é também uma função homeostática normal. Em casos de lesão tecidual decorrente de um trauma de menor monta ou de um procedimento cirúrgico odontológico, o processo inflamatório provoca uma série de eventos humorais e celulares bem regulados que levam à contenção da lesão, remoção de agentes prejudiciais, reparo do dano tecidual e reposição da função do tecido lesado. Em pacientes incapazes de constituir uma resposta inflamatória competente, como aqueles que apresentam agranulocitose induzida por certos protocolos quimioterápicos para tratamento de câncer (Cap. 42), o resultado frequentemente é infecção fulminante e morte.

A resposta inflamatória nem sempre é benéfica para o hospedeiro. Quando se torna excessiva ou crônica, como ocorre na artrite reumatoide, pode redundar em destruição progressiva do tecido articular e em uma variedade de efeitos adversos sistêmicos. Atualmente estão sendo desenvolvidos fármacos com índices terapêuticos relativamente favoráveis que prometem interromper alguns dos eventos inflamatórios destrutivos das doenças reumáticas crônicas.

A inflamação pode ser dividida em três fases: aguda, subaguda e crônica. Na inflamação aguda, há liberação de pequenos mediadores inflamatórios pré-formados, como a histamina, com consequente vasodilatação e aumento de permeabilidade capilar. Na fase subaguda, as células inflamatórias migram e invadem o sítio. PGs, LTs, fator ativador de plaquetas (PAF) e citocinas também exercem papéis importantes. A terceira fase da inflamação – a fase crônica – envolve a fase linfocitária de limpeza e reparo da lesão. As citocinas, especialmente as interleucinas e o fator de necrose tumoral α (TNF-α), são proeminentes nesse estágio. Essas fases, na realidade, não constituem entidades distintas. Os componentes da fase subaguda participam do processo inflamatório agudo, assim como os mediadores inflamatórios de fase aguda são encontrados em distúrbios inflamatórios crônicos, como a artrite. Mesmo assim, tal classificação ainda representa uma forma útil de dividir esse processo altamente complexo em categorias. A seção seguinte faz uma breve revisão sobre alguns mediadores essenciais ao processo inflamatório. A Tabela 21-1 fornece uma lista mais completa de mediadores inflamatórios.

Mediadores Teciduais

Histamina

A histamina foi o primeiro mediador cujo papel no processo inflamatório foi claramente estabelecido. Essa amina vasoativa é formada pela descarboxilação da histidina e é amplamente distribuída por todo o organismo. Embora exista certa concentração de histamina livre nos tecidos, a maior parte é armazenada sob forma fisiologicamente inativa em grânulos de mastócitos e basófilos (ver Cap. 22 para uma discussão mais completa). Diversos estímulos físicos e químicos tais como antígenos, fragmentos de complemento ou um trauma mecânico simples, podem causar a extrusão desses grânulos e consequente liberação de histamina ativa no líquido extracelular.

Um dos efeitos mais característicos da histamina é a dilatação dos vasos da microcirculação e um aumento marcante, porém transitório, da permeabilidade de capilares e vênulas pós-capilares, refletindo a ativação de receptores H_1 nesses tecidos. Tais alterações vasculares assemelham-se às alterações observadas em tecidos após lesão de qualquer natureza. É extenso o número de evidên-

cias que demonstram ser a histamina liberada de mastócitos (amplamente disseminados por todo o organismo) a responsável pelas alterações iniciais da permeabilidade observadas na resposta inflamatória. No líquido tecidual existente no sítio da lesão, o conteúdo de histamina aumenta minutos após a agressão e em seguida diminui. Simultaneamente a essas alterações observa-se a presença de mastócitos desgranulados na área da lesão. Demonstrou-se que a prévia depleção dos estoques teciduais de histamina por vários meios ou o pré-tratamento com anti-histamínicos clássicos (bloqueadores de receptor H_1) têm por efeito reduzir a resposta vascular inicial à agressão.[101] A inibição dos eventos iniciais histamina-dependentes não impede, contudo, o posterior desenvolvimento da resposta inflamatória.

Em pacientes portadores de inflamação crônica decorrente de artrite reumatoide, observa-se aumento da concentração e da profundidade de penetração dos mastócitos no tecido sinovial, fato possivelmente associado à expressão do fator de células primordiais em fibroblastos sinoviais. O astemizol, um potente anti-histamínico, não afeta o curso clínico dessa doença.[139] A histamina atua na inflamação de modo inicial e transitório, e não é essencial para os eventos subsequentes que podem levar a alterações teciduais duradouras.

TABELA **21-1**

Classificação de Alguns Mediadores Endógenos da Inflamação

PRINCIPAIS GRUPOS	PRINCIPAIS MEDIADORES
Teciduais	
Produtos de linfócitos	MCP-1
	GM-CSF
	Outros fatores quimiotáxicos
	γ-Interferona
	Interleucinas
	Fator reativo da pele
Produtos de macrófagos	Interleucina-1
	γ-Interferona
	TNF-α
	PAF
Produtos de mastócitos	Histamina
	Citocinas
	TNF-α
	Leucotrienos
	Prostaglandina D_2
	PAF
Produtos de eosinófilos	Enzimas lisossômicas
	Proteína básica principal
	Outras proteínas catiônicas
	Leucotrienos
	PAF
Outros	Metabólitos reativos do oxigênio
	Pirógenos endógenos de leucócitos
	Fatores de leucocitose
Plasmáticos	
Sistema das cininas	Bradicinina
Sistema do complemento	Fragmentos C3
	Fragmentos C5
	Complexo $C\overline{5b67}$
	Complexo de ataque à membrana
Sistema de coagulação	Fibrinopeptídeos
	Produtos da degradação da fibrina

GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony-stimulating factor*), Fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos; *MCP-1* (*monocyte chemoattractive protein-1*), Proteína quimiotáxica para monócitos-1; *PAF* (*platelet-activating factor*), fator ativador de plaquetas.

Os anti-histamínicos apresentam pouca utilidade como agentes anti-inflamatórios de uso geral. Em determinadas situações, como nas reações alérgicas imediatas, grandes quantidades de histamina são liberadas local ou sistemicamente a partir de mastócitos e basófilos sensibilizados, em consequência de reações antígeno-anticorpo. Nesses casos, os anti-histamínicos que bloqueiam o receptor H_1 são úteis na redução de sintomas atribuíveis à histamina. Conforme discutido no Capítulo 22, os anti-histamínicos que bloqueiam a ação da histamina no receptor H_2 atuam dando suporte ao controle da anafilaxia e exercem papel importante no tratamento de condições de hiperacidez gástrica.

Prostaglandinas

As PGs constituem uma família peculiar de lipídeos ácidos intimamente correlatos que estão presentes em todos os tecidos. A estrutura básica de todas as PGs consiste num esqueleto de ácido prostanoico composto de um ácido graxo poli-insaturado com 20 átomos de carbono que contém um anel de cinco membros englobando as posições C8 a C12 (Fig. 21-1). Assim como os LTs, que serão descritos subsequentemente, as PGs derivam do ácido araquidônico e de ácidos graxos poli-insaturados com 20 átomos de carbono similares, que são liberados das membranas celulares nos tecidos locais por ação de acil-hidrolases, principalmente a fosfolipase A_2, e nas plaquetas, por ação da diacilglicerol lipase. As células inflamatórias, inclusive monócitos e mastócitos humanos, também possuem a capacidade de produzir PGs. Embora sejam formados múltiplos produtos da oxigenação do ácido araquidônico, todas as moléculas de PG contêm um anel de carbono de cinco membros. A nomenclatura alfabética (A–F) das PGs baseia-se na estrutura desse anel ciclopentano. A PGE e a PGF_α diferem apenas quanto à presença de um grupo cetona ou hidroxila na posição C9. Além disso, na nomenclatura, o número 1 subscrito indica a presença de uma dupla ligação entre as posições C13 e C14 (PGE_1), o número 2 subscrito indica uma dupla ligação adicional entre C5 e C6 (PGE_2), e o número 3 subscrito identifica a existência de uma terceira dupla ligação entre C17 e C18 (PGE_3).

Um evento fundamental observado durante o processo inflamatório é a liberação de ácido araquidônico a partir de membranas celulares danificadas, mediante exposição à enzima fosfolipase A_2 (Fig. 21-2).[55] Essa etapa pode ser inibida indiretamente pela ação de um grupo de potentes agentes anti-inflamatórios conhe-

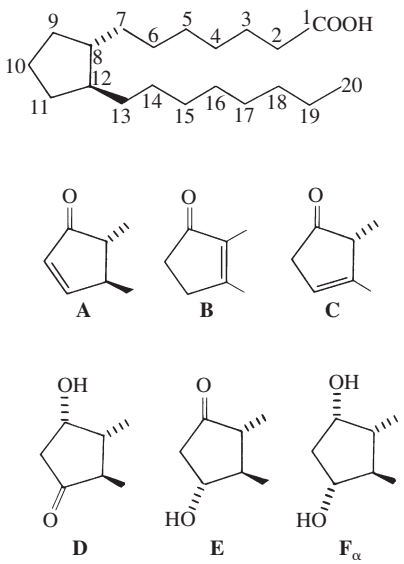


FIGURA **21-1** Estrutura molecular das prostaglandinas (PGs). *Acima*, estrutura do ácido prostanoico, um composto hipotético do qual as PGs podem ser consideradas análogas. *Abaixo*, estruturas anelares básicas dos grupos de PG *A* a *F*.

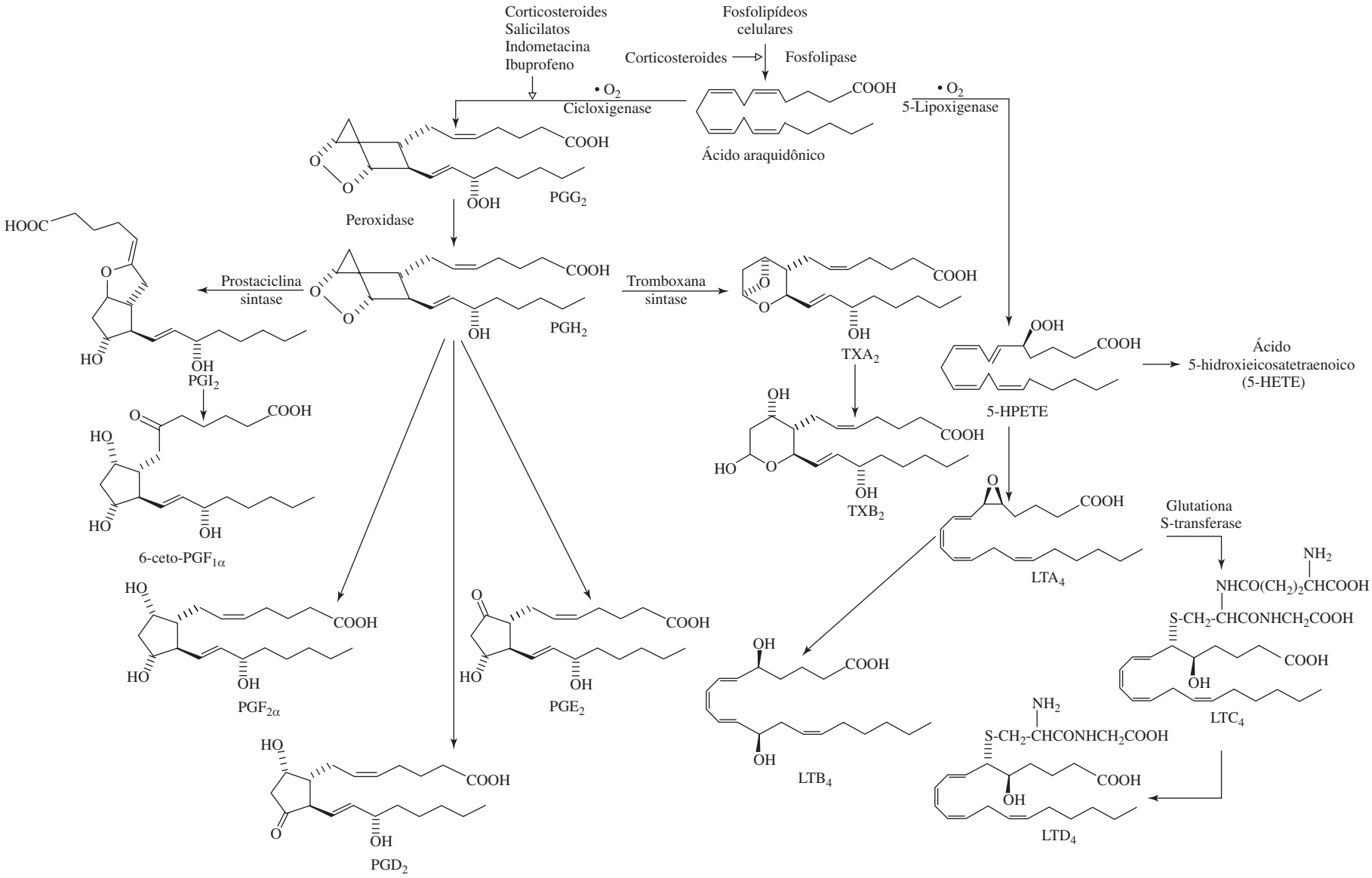


FIGURA **21-2** Vias de metabolismo do ácido araquidônico gerando prostaglandinas (PGs) e compostos correlatos, e leucotrienos (LTs). A via da cicloxigenase leva à formação dos endoperóxidos cíclicos PGG_2 e PGH_2 e, subsequentemente, de prostaciclina (*PGI_2*), tromboxana (*TX*) ou das PGs estáveis (*E_2*, *$F_{2\alpha}$* e *D_2*). A via da lipoxigenase resulta na formação de ácido 5-hidroperoxieicosatetraenoico (5-*HPETE*) e, subsequentemente, dos leucotrienos A_4, B_4, C_4 e D_4. As setas com cabeças vazias (na parte superior do esquema) indicam as etapas metabólicas que são inibidas por corticosteroides ou anti-inflamatórios não esteroidais, como aspirina e ibuprofeno. Não foram incluídos o LTE_4 e o LTF_4, nem outras vias de lipoxigenase.

cidos como *glicocorticoides*,[i] que são descritos em detalhes no Capítulo 35. A partir desse ponto, o metabolismo oxidativo do ácido araquidônico pode prosseguir ao longo de duas vias divergentes. Uma dessas vias utiliza a enzima cicloxigenase (COX), também conhecida como PG *endoperóxido sintase*.[ii] A outra via utiliza a enzima lipoxigenase. Virtualmente todas as células do organismo, exceto as hemácias, possuem COX, enquanto a lipoxigenase parece limitar-se às células inflamatórias (neutrófilos, mastócitos, eosinófilos e macrófagos).

A COX catalisa a transformação do ácido araquidônico em PGG_2, um endoperóxido cíclico de duração efêmera. A PGG_2 é convertida a PGH_2 através de peroxidação, que é uma função adicional da COX. Espécies reativas de oxigênio instáveis e potencialmente tóxicas aos tecidos podem ser liberadas através desse processo. A PGH_2 é então convertida às formas estáveis PGE_2 e $PGF_{2\alpha}$, tromboxanas (TX) ou prostaciclina (PGI_2), por ação de enzimas apropriadas.

Atualmente está bem estabelecido que existem duas isoformas de COX. Ambas são proteínas de 72 kDa, mas diferem entre si quanto à homologia de suas sequências de aminoácidos (aproximadamente 60%) e à regulação genômica.[47,149,150] A COX-1 é considerada uma isoforma constitutiva ou "de manutenção" (*housekeeping*), sendo a principal isoforma encontrada em tecidos normais. Essa isoforma está sempre presente em todos os tecidos, incluindo sistema nervoso central (SNC), mucosa gástrica, plaquetas e rins.[36] Na mucosa gástrica, a COX-1 desempenha papel importante na síntese de PGs envolvidas na formação da barreira de muco protetora (chamada *citoproteção*) contra a ação do ácido gástrico. Nas plaquetas, a COX-1 é fundamental à produção de tromboxana e suas subsequentes propriedades agregantes plaquetárias necessárias a uma adequada homeostasia.

A maior parte da COX-2 corresponde a uma isoforma induzível que é suprarregulada (*upregulated*) por citocinas, fatores de crescimento e mitógenos, entre outros produtos, em monócitos, macrófagos, células endoteliais, condrócitos, sinoviócitos e osteoblastos humanos.[36] Essa isoforma está associada às elevadas concentrações de PGs observadas durante a inflamação, dor e febre. A Figura 21-3 ilustra alguns papéis fisiológicos das isoformas de COX. Embora inicialmente se esperasse que os produtos da COX-2 participassem somente na inflamação e em outros processos patológicos, atualmente sabe-se que os produtos de oxidação dessa isoforma auxiliam na regulação de alguns processos fisiológicos normais, tais como a manutenção da adequada eliminação de água e Na^+ através dos rins, a inibição da agregação plaquetária em excesso e a dilatação de certos leitos vasculares.[77]

As PGs e outros metabólitos ativos dos endoperóxidos intermediários (p. ex., PGI_2 e tromboxana A_2 [TXA_2]) exercem uma multiplicidade de efeitos em quase todos os processos biológicos examinados até o momento. Esses processos incluem a contração e o relaxamento da musculatura lisa, a permeabilidade vascular, o transporte renal de eletrólitos e água, a secreção gastrintestinal (GI) e pancreática, diversas funções do SNC e do sistema nervoso autônomo (SNA), liberação de hormônios (p. ex., hormônio do crescimento, esteroides e gonadotropinas), luteólise e parto, lipólise, reabsorção óssea e agregação plaquetária. Não só os processos afetados são diversos e os efeitos complexos, mas também as diferentes PGs e moléculas relacionadas parecem ocasionalmente exercer ações antagônicas. Assim, a PGE_2 e a PGI_2 geralmente causam vasodilatação e inibem a agregação plaquetária, enquanto a TXA_2 provoca vasoconstrição e induz agregação plaquetária. Os efeitos da $PGF_{2\alpha}$ sobre o tônus vascular dependem do leito vascular.

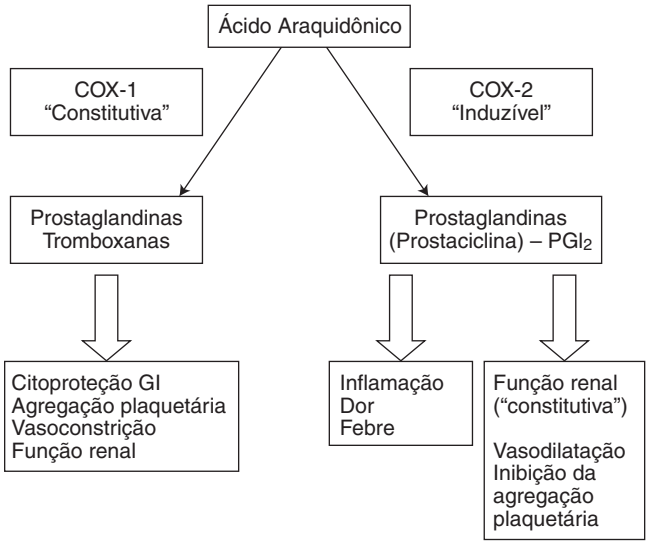


FIGURA **21-3** Alguns papéis fisiológicos das isoformas de ciclo-oxigenase (COX). As funções renais, vasculares e plaquetárias são influenciadas por ambas as isoformas de COX. *GI*, Gastrintestinal. (De Hersh EV, Lally ET, Moore PA: Update on cyclooxygenase inhibitors: has a third COX isoform entered the fray? *Curr Med Res Opin* 21: 1217-1226, 2005.)

Observam-se diferenças qualitativas e quantitativas em termos de resposta às PGs entre espécies de mamíferos distintas, complicando ainda mais a elucidação dos papéis biológicos dessas substâncias. É evidente que a generalização acerca das ações das PGs e dos compostos correlatos é equivocada; a resposta a determinado agente deve ser considerada no contexto do tecido particularmente envolvido, do sistema de experimentação utilizado e das espécies animais utilizadas nos estudos.

Existem evidências em abundância indicando que PGs e endoperóxidos intermediários atuam como mediadores inflamatórios.[42,107] O ácido araquidônico e outros ácidos graxos precursores de PGs, encontrados nos fosfolipídeos das membranas celulares, podem ser liberados em decorrência da ativação de hidrolases por lesões celulares diretas ou por qualquer perturbação não destrutiva da membrana, seja física, química ou neuro-humoral. Conforme mostra a Figura 21-2, pode ocorrer síntese de PGs. Em reações inflamatórias agudas, as PGs são detectadas nos fluidos e exsudatos mais tardiamente (2-12 horas após a lesão) do que alguns outros mediadores, como a histamina e a bradicinina. Formam-se PGs no momento em que o dano e a desintegração tecidual são mais proeminentes. É possível que parte do conteúdo de PGs em sítios inflamatórios derive de neutrófilos macrófagos aí infiltrados, uma vez que essas células são capazes de sintetizar PGs.[1]

Quando liberadas nos tecidos, as PGs podem contribuir para a resposta inflamatória de múltiplas formas. Resumidamente, as evidências que apontam essa possibilidade são[42]: (1) encontram-se PGs em fluidos inflamatórios produzidos de forma natural ou experimental; (2) neutrófilos e macrófagos produzem PGs durante a fagocitose; (3) PGI_2 e PGE_2, inoculadas por via intradérmica atuam como potentes indutores de vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, efeitos estes significativamente intensificados pela presença de histamina ou 5-hidroxitriptamina, podendo persistir por várias horas; (4) a injeção intradérmica de concentrações mínimas de PGI_2 e PGE_2 aumenta significativamente a sensibilidade à dor induzida por outros mediadores, como bradicinina e histamina; (5) a PGE_2 apresenta ação pirogênica quando inoculada nos ventrículos cerebrais ou no hipotálamo anterior, o que é sugestivo de uma função de mediador; (6) provoca-se experimentalmente uma artrite grave e incapacitante em animais por injeção de PGs na articulação do joelho, e as células sinoviais reumatoides em cultura produzem PGs; (7) certos fármacos anti-inflamatórios que atuam como inibidores potentes da síntese de PGs reduzem a inflamação produzida experimentalmente.

Notas da Revisão Científica:

[i]Ou também *corticosteroides*, ou simplesmente *corticoides*, mesmo com a ressalva de que essas denominações englobam outros esteroides do córtex suprarrenal não relacionados com inflamação, como, por exemplo, a aldosterona (Cap. 35).

[ii]Há em geral certa vacilação entre os termos "sintase" e "sintetase", muitas vezes empregados indiscriminadamente. Entretanto, há uma diferenciação específica entre eles. *Sintetase*s são as enzimas que promovem síntese de compostos com participação de ATP. As *sintases* catalisam reações de condensação, sem ATP.

Apesar de estimularem certos eventos inflamatórios, as PGs também atuam inibindo ou modulando outros. Sua função moduladora é evidenciada pelo fato de inibirem a proliferação e liberação de certos mediadores inflamatórios de neutrófilos e linfócitos ativados, bem como pelo fato de alguns efeitos da PGE_2 serem contrapostos pela $PGF_{2\alpha}$.

Os exatos papéis desempenhados pelas PGs no processo inflamatório ainda estão longe de estar completamente estabelecidos, contudo esses compostos peculiares claramente exibem potencial para atuar como mediadores, moduladores, ou ambos. Se ambas as funções estiverem envolvidas, é possível que as PGs ocupem uma posição regulatória fundamental. O equilíbrio entre intensificação e supressão dos eventos inflamatórios pode ser alcançado através da regulação local do metabolismo das PGs, uma vez que estas têm se mostrado tanto estimulatórias como inibitórias em alguns sistemas, dependendo de sua concentração. A alteração das concentrações relativas de PGE e PGF é outro modo de promover equilíbrio, uma vez que diferentes PGs exercem ações diversas e ocasionalmente antagônicas num mesmo sistema (p. ex., a PGE_2 causa broncodilatação, enquanto a $PGF_{2\alpha}$ induz broncoconstrição; a PGI_2 inibe a agregação plaquetária, enquanto o TXA_2 estimula esse processo).

Leucotrienos

A expressão *substância de reação lenta* (SRS, *slow-reacting substance*) foi aplicada pela primeira vez a um material lipossolúvel produzido pelo tratamento do tecido pulmonar com veneno de cobra.[iii] Esse material foi caracterizado por produzir uma contração lenta e prolongada de uma preparação de músculo liso, contrastando com o efeito rápido e transitório promovido pela histamina. Um material química e biologicamente semelhante foi descoberto subsequentemente nos pulmões de cobaias sensibilizadas e desafiadas com antígeno específico *in vitro*.[153] Esse material foi designado como SRS *da anafilaxia* (SRS-A), a fim de distingui-lo da SRS produzida por mecanismos não imunológicos. Os estudos sobre as propriedades biológicas da SRS-A indicaram que esta poderia ser um importante mediador da reação anafilática, bem como de outras reações alérgicas imediatas. A SRS-A pode ser encontrada na maioria dos tecidos, principalmente nos pulmões, após um desafio antigênico adequado. Ela é secretada por mastócitos juntamente com histamina e outros produtos ativos.

Embora durante algum tempo se soubesse que a SRS-A é um lipídeo ácido de baixo peso molecular que contém enxofre, a elucidação exata de sua estrutura exata e biossíntese demorou até que um estudo intensivo sobre o metabolismo do ácido araquidônico demonstrou que a SRS-A pertence a uma classe de compostos conhecidos como *leucotrienos*.[103,132] Os leucotrienos (LTs) são formados pela conversão do ácido araquidônico a ácidos carboxílicos não cíclicos de 20 átomos de carbono, que apresentam uma ou duas substituições de oxigênio e três duplas ligações conjugadas (Fig. 21-2). A etapa crítica da via biossintética é a geração de um 5,6-epóxido do ácido araquidônico (leucotrieno A_4, LTA_4) pelas ações combinadas da 5-lipoxigenase e da leucotrieno A sintase. O LTA_4 pode ser convertido a LTB_4 por ação de uma hidrolase ou, alternativamente, pode receber glutationa e converter-se em LTC_4. A remoção de glutamato do LTC_4 leva à geração de LTD_4.

Esses derivados lípido-peptídicos aparentemente respondem por todas as atividades biológicas das SRSs encontradas em reações alérgicas imediatas. Os LTs C_4 e D_4 constituem a SRS-A. Todavia, reações asmáticas podem igualmente envolver outros LTs. A capacidade das células produzirem LTs parece restringir-se aos pulmões, leucócitos, vasos sanguíneos e epicárdio. Em contraste, todas as células, exceto as hemácias, podem converter o ácido araquidônico em PGs e compostos correlatos por ação da COX.

Os LTs C_4 e D_4 são potentes constritores da musculatura lisa brônquica da cobaia *in vivo* e *in vitro*. Ambos os compostos exercem efeitos semelhantes em preparações de músculo brônquico humano, sobre o qual são cerca de 1.000 vezes mais potentes que a histamina. Tendo em vista que esses LTs também aumentam a permeabilidade vascular, parece provável que um deles ou ambos tenham papel na broncoconstrição e no edema de mucosa observados na asma. O LTB_4 pode intensificar respostas quimiotáxicas e quimiocinéticas de neutrófilos, monócitos e eosinófilos humanos.[60] Esses achados sugerem que os LTs podem estar envolvidos em processos inflamatórios localizados e também na asma. No tratamento da asma empregam-se fármacos que bloqueiam receptores de LTs ou que inibem a síntese destes compostos por inibição da atividade da lipoxigenase (Cap. 32).

Produtos lisossômicos

Os lisossomos dos neutrófilos contêm vários fatores enzimáticos e não enzimáticos que exercem papéis importantes nas manifestações e sequelas das reações inflamatórias (Quadro 21-1). Durante a fagocitose de bactérias ou de material estranho por neutrófilos, o conteúdo dos lisossomos é liberado no meio extracelular. Esse conteúdo também é liberado durante a lise celular. As proteínas catiônicas lisossômicas contribuem para o processo inflamatório desencadeando a degranulação de mastócitos, que acarreta aumento da permeabilidade vascular. Outras enzimas lisossômicas podem contribuir para a resposta inflamatória de vários modos, e muitas dessas enzimas têm o potencial de causar lesões aos tecidos do hospedeiro. Pode haver degradação de colágeno, elastina, mucopolissacarídeos, membrana basal e outros elementos estruturais. Proteases lisossômicas causam produção de substâncias cininas-símiles a partir do cininogênio plasmático, e podem gerar fatores quimiotáxicos para neutrófilos a partir do complemento, como se descreve mais adiante. Leucotrienos e PAF também são liberados por neutrófilos, e estes podem exercer um papel central na perpetuação da resposta inflamatória, graças a sua dupla capacidade de causar dano tecidual e elaborar mediadores inflamatórios específicos. Outra fonte de fatores lisossômicos, especialmente em lesões inflamatórias crônicas, pode ser o fagócito mononuclear, ou macrófago. Os lisossomos dessas células contêm substâncias semelhantes às dos lisossomos de neutrófilos.[1] Tais substâncias são liberadas no meio extracelular mediante ativação de macrófagos por diversos fatores solúveis, tais como LTB_4, fator C5a do complemento e PAF, e também durante o processo de fagocitação de bactérias ou outros materiais particulados.

Produtos de linfócitos

Alguns processos inflamatórios podem envolver reações alérgicas tardias, especialmente os crônicos, nos quais há um estímulo antigênico persistente (p. ex., na tuberculose). Essas reações são mediadas por fatores denominados *citocinas* (*linfocinas*, caso derivem de linfócitos), que são produzidos por linfócitos timo-dependen-

QUADRO 21-1

Fatores Presentes em Neutrófilos com Potencial Inflamatório

Enzimas que causam lesão tecidual	Elastase
	Catepsinas B e G
	Colagenase
	Outras proteases
Enzimas microbicidas	Mieloperoxidase
	Lisozima
Fatores de permeabilidade	Leucotrienos
	PAF
	Enzima formadora de leucocinina
	Peptídeos básicos
Fatores leucotáxicos	Leucotrienos
	PAF
	Enzima de clivagem do C5
	Peptídeos básicos (quimiotáxicos para monócitos)

PAF, Fator ativador de plaquetas.

[iii]Nota da Revisão Científica: "Cobra" nesse contexto indica serpentes do gênero *Naja*. O gênero *Vipera* também exibe propriedade semelhante.

tes sensibilizados, ou por células T, após um desafio antigênico específico. Embora muitas prováveis citocinas tenham sido descritas, seu papel nas reações inflamatórias que possuem componente imunológico ainda não foi firmemente estabelecido. Algumas das citocinas mais bem estudadas que podem atuar em eventos relacionados com a inflamação são: (1) interleucinas estimuladoras da função das células T e dos linfócitos bursa-dependentes (células B); (2) a proteína quimiotáxica de monócitos-1, que promove o acúmulo de monócitos; (3) o fator estimulador de colônias de granulócitos/macrófagos; (4) outros fatores quimiotáxicos que atraem especificamente neutrófilos, macrófagos, basófilos e eosinófilos; (5) interferon-α, que possui propriedades antivirais e ativadoras de macrófagos; e (6) o fator reativo da pele, que mimetiza uma reação alérgica tardia ao ser inoculado na pele normal (*i.e.*, provoca aumento da permeabilidade vascular e migração de células mononucleares).

Produtos de macrófagos

Assim como ocorre com os linfócitos, os macrófagos aparentemente apresentam pouco envolvimento nas respostas inflamatórias agudas. Contudo, exercem papel muito importante na inflamação crônica e são fundamentais na resposta imunológica. Além de sua atividade fagocitária, os macrófagos apresentam importante função secretória em lesões inflamatórias estabelecidas. Os produtos secretados por macrófagos incluem componentes lisossômicos (anteriormente mencionados), metabólitos reativos do oxigênio, interferona-α, interleucina-1 (IL-1) e TNF-α. Essas duas últimas substâncias são mediadores essenciais da complexa interface existente entre macrófagos e linfócitos, a qual determina em grande parte o curso e o desfecho final de um processo inflamatório. A IL-1 é produzida por macrófagos expostos a produtos bacterianos, virais e fúngicos; a antígenos; ou ao fator de ativação de macrófagos. Trata-se de uma citocina que pode ter vários papéis, porém o principal deles parece ser estimular a diferenciação da população de linfócitos pré-T em células T responsivas a antígenos processados e apresentados por macrófagos.

Outro mediador inflamatório produzido por macrófagos, entre outras células, é o PAF. O PAF representa uma família de substâncias intimamente relacionadas que derivam da fosfatidilcolina e são geradas no metabolismo do ácido araquidônico. Sua síntese também ocorre em outras células, incluindo mastócitos e eosinófilos. As plaquetas também contêm PAF. Esse mediador inicia várias ações, entre as quais a ativação plaquetária, vasodilatação, permeabilidade vascular, quimiotaxia de neutrófilos e liberação de enzimas lisossômicas. O PAF também contribui para respostas alérgicas e inflamatórias.

Produtos de mastócitos

Os mastócitos liberam numerosos mediadores inflamatórios além da histamina, incluindo citocinas (p. ex., TNF-α), LTs, PGD_2 e PAF. Os mastócitos podem ser ativados por anticorpos IgE que se ligam a sua membrana plasmática e os sensibilizam a alérgenos específicos. Várias reações alérgicas, como a asma alérgica, envolvem esse mecanismo. Muitas das características apresentadas pelos mastócitos são também encontradas em basófilos.

Produtos de eosinófilos

Os eosinófilos liberam muitas enzimas e toxinas que podem causar destruição tecidual. A proteína básica principal é uma substância tóxica que pode causar lesão tecidual e destruição de parasitas. Os eosinófilos também liberam LTs e PAF.

Mediadores Plasmáticos

Cininas

O termo *cininas* refere-se primariamente a dois pequenos peptídeos que apresentam semelhanças estruturais e funcionais: bradicinina[iv] e lisilbradicinina (ou calidina). A bradicinina, um nonapeptídeo linear com peso molecular 1.060 Da, pode ser considerada o protótipo. Assim como na liberação de histamina, quase todo processo que cause lesão tecidual pode desencadear a série de eventos que conduzem à produção de bradicinina. Esse peptídeo é encontrado no plasma na forma de um precursor inativo (cininogênio) e é liberado em uma cascata de reações que tem início com a ativação do fator de Hageman (fator XII da coagulação). O fator de Hageman pode ser ativado por exposição a numerosas substâncias, como cartilagem, colágeno, membrana basal, cristais de urato de sódio, enzimas proteolíticas e lipopolissacarídeos bacterianos. O fator de Hageman ativa uma enzima chamada *pré-calicreína* para dar origem à calicreína, que por sua vez cliva a bradicinina a partir de um precursor α_2-globulina denominado cininogênio. (Além disso, o fator de Hageman ativado desencadeia a cascata de coagulação por ativação do fator XI, e também o sistema fibrinolítico, por ativação do pró-ativador de plasminogênio, o que culmina em formação de plasmina). As cininas podem igualmente ser produzidas no espaço extravascular, a partir do cininogênio tecidual. Após liberada, a bradicinina é rapidamente metabolizada por enzimas presentes no plasma e nos tecidos.

A bradicinina apresenta efeitos farmacológicos notáveis em seres humanos e animais. Trata-se de um potente (mas transitório) vasodilatador de artérias e veias por ação direta sobre a musculatura lisa. A injeção intradérmica de bradicinina provoca aumento marcante da permeabilidade vascular e, neste sentido, em bases molares é mais potente que a histamina. A bradicinina aplicada na base de uma vesícula bolhosa ou inoculada por via intradérmica ou intra-arterial em seres humanos produz dor aguda. Experimentalmente, a dor também pode ser produzida por uma substância similar à bradicinina que foi isolada a partir do líquido de bolhas humanas e também do fluido sinovial obtido de articulações com inflamação aguda. Após avulsão de terceiros molares impactados ocorre aumento das concentrações alveolares locais de bradicinina e PGs imunorreativas.[129,159] Todos esses fenômenos implicam a bradicinina em vários aspectos das reações inflamatórias agudas, inclusive na dor aguda.

Sistema do complemento

O sistema do complemento desempenha papel importante no processo inflamatório. No homem, esse sistema consiste em pelo menos 20 componentes proteicos que reagem segundo uma sequência fixa (Fig. 21-4). Um complexo imune na superfície celular ativa o primeiro fator do complemento (C1), e uma cascata de eventos é desencadeada resultando na formação de um complexo que causa lesão da membrana celular e provoca a lise da célula.

Conhecido como ativação da via clássica do complemento, esse processo pode ser iniciado pela maioria dos complexos antígeno-anticorpo e por fatores não imunológicos, tais como tripsina e plasmina. Outras substâncias, como polissacarídeos complexos, agregados de IgA e endotoxinas bacterianas, podem disparar uma via alternativa na qual o primeiro componente do complemento a ser ativado é o fator C3, seguida pelos componentes usuais do esquema de ativação.

Além do dano celular direto mencionado anteriormente, certos fragmentos produzidos durante a cascata de ativação do complemento apresentam propriedades biológicas importantes. Dois deles (C3a e C5a) induzem secreção de histamina por mastócitos e consequentemente promovem aumento da permeabilidade vascular. Essas substâncias são denominadas *anafilatoxinas* e têm sido implicadas na anafilaxia e em outras reações alérgicas. A anafilatoxina C5a é também um potente fator quimiotáxico para neutrófilos, monócitos e eosinófilos. O aumento da fagocitose e a liberação de enzimas lisossômicas foram atribuídos a outros componentes da cascata de ativação.

Os fragmentos de complemento podem ser produzidos através de mecanismos extrínsecos ao sistema do complemento (p. ex., plasmina, tripsina e proteases bacterianas). Isso sugere que os fragmentos de complemento podem atuar na lesão tecidual e na subsequente resposta inflamatória, sem que ocorra ativação da via clássica ou da via alternativa do complemento.

[iv]Nota da Revisão Científica: A bradicinina foi descrita graças aos trabalhos pioneiros de um dos maiores farmacologistas brasileiros, o Prof. Maurício Rocha e Silva (1910–1983). Uma breve história daqueles tempos pode ser vista na conferência pronunciada após sua morte pelo Prof. Wilson T. Beraldo, um de seus colaboradores e amigos, no *link* http://www.mast.br/arquivos_sbhc/16.pdf.

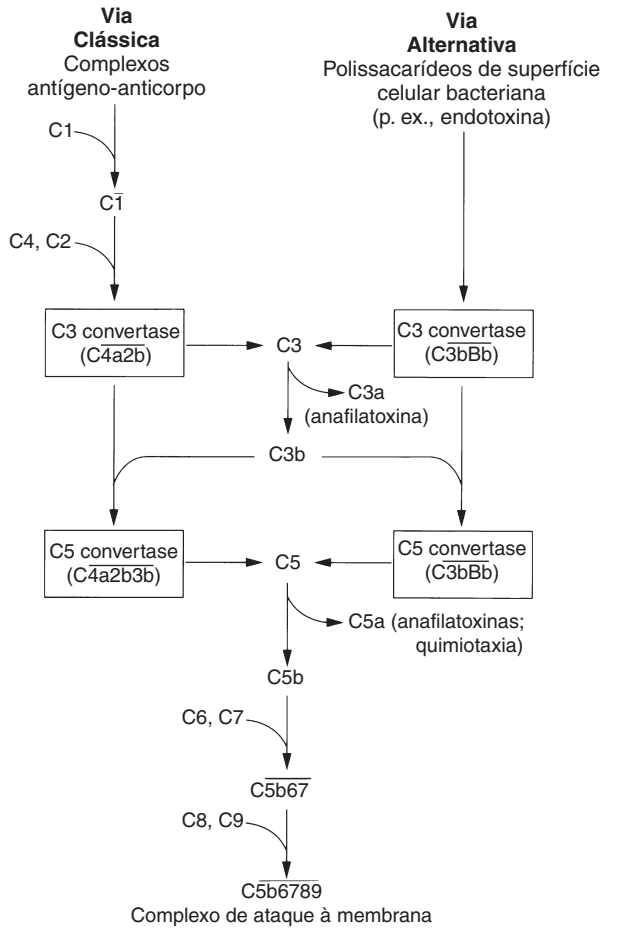


FIGURA **21-4** Cascata do complemento. As vias clássica e alternativa de ativação do complemento são representadas. Os componentes ativados são designados por uma barra horizontal situada acima do número do composto (p. ex., C5b67). As etapas através das quais os polissacarídeos bacterianos interagem com várias proteínas plasmáticas (B, D e properdina) para gerar a C3 convertase da via alternativa, C3bBb, foram omitidas.

Óxido nítrico

Esta pequena molécula gasosa — óxido nítrico (NO) — aparentemente exerce papel regulatório e pró-inflamatório em diversas condições inflamatórias, entre as quais artrite reumatoide, asma e doença intestinal inflamatória.[38,95,127] Nas células de mamíferos (similarmente à COX), existem duas isoformas enzimáticas de uma sintetase produtora de NO que são constitutivamente expressas, e também uma terceira isoforma induzível (iNOS) cuja expressão é suprarregulada (*upregulated*) em resposta a produtos bacterianos e citocinas pró-inflamatórias.[92,94] Compostos que inibem a expressão ou a atividade da iNOS apresentam propriedades anti-inflamatórias.[94,133] Os níveis de NO são aumentados por fármacos atualmente aprovados cujo alvo é o sistema do NO, tais como a nitroglicerina empregada no tratamento de angina (Cap. 26) e o fármaco sildenafila (Revatio®, Viagra®) utilizado no tratamento da disfunção erétil masculina (Cap. 28); inibidores específicos de iNOS estão sendo desenvolvidos para uso no tratamento de vários distúrbios inflamatórios.

FÁRMACOS ANTI-INFLAMATÓRIOS NÃO ESTEROIDAIS

Os anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) incluem alguns dos medicamentos mais frequentemente utilizados. Tendo em vista que esses agentes compartilham o mesmo mecanismo de ação, os efeitos terapêuticos e tóxicos que exercem são qualitativamente semelhantes. No tratamento da dor e da inflamação que acompanham diversos procedimentos cirúrgicos odontológicos, o uso em curto prazo de AINEs (tipicamente pelo período máximo de 1 semana) geralmente é altamente eficaz e seguro. Em comparação com as combinações de fármacos com opioides (descritas mais adiante neste capítulo), os AINEs são isentos de diversos efeitos depressores do SNC indesejáveis que contribuem para a alta incidência de sonolência, tontura e náusea, comumente observada com o uso de agentes contendo opioides. Esse perfil favorável de eficácia e segurança levaram a U.S. Food and Drug Administration (FDA) a aprovar três AINEs (ibuprofeno, naproxeno sódico e cetoprofeno), além da aspirina, para uso sem prescrição médica.[v] As orientações constantes na bula que acompanha esses fármacos de compra sem receita recomendam que estes não sejam administrados por mais de 10 dias consecutivos para alívio da dor, ou por mais de 3 dias para redução de febre. Na bula desses fármacos também há indicação das doses máximas por vez ou diárias, que são menores que o uso prescrito.[81]

No tratamento de condições inflamatórias crônicas, como artrite reumatoide, a duração da terapia com AINEs é tipicamente medida em meses ou anos, e as doses diárias necessárias ao controle dos sintomas artríticos costumam ser duas ou três vezes maiores que as doses requeridas para controlar dores agudas. Esse tipo de terapia conduz a uma incidência bastante aumentada de efeitos colaterais de menor e maior importância, requerendo um monitoramento mais atento dos pacientes que a utilizam.

O desenvolvimento de AINEs inibidores de COX-2 altamente seletivos pareceu proporcionar uma vantagem de segurança com relação a alguns dos efeitos adversos mais graves observados na terapia prolongada com AINEs no âmbito do trato gastrintestinal (GI), especificamente úlceras, perfurações e sangramentos.[16,143] Estudos mais recentes mostraram aumento do risco cardiovascular associado ao uso prolongado desses agentes, em comparação com o placebo, em ensaios de prevenção de pólipos do cólon.[19,151] Esse mesmo efeito foi observado com a administração desses agentes por 10 dias, durante o tratamento de pacientes com dor aguda subsequente a uma cirurgia de revascularização da artéria coronária.[119] Esses resultados levaram à retirada de vários destes fármacos do mercado mundial.

Salicilatos

Os salicilatos estão entre os fármacos mais antigos de que se tem conhecimento. Há 2.400 anos Hipócrates já recomendava o consumo de sucos à base de casca de choupo e salgueiro que, conforme se descobriu posteriormente, continham salicina (um glicosídeo do álcool salicílico), para tratamento das dores do parto. No ano de 60 a.C., Dioscórides relatou que o extrato da casca do salgueiro fervido era útil no tratamento de vários males, como calos, gota e dor de ouvido. Em um relatório para a Royal Society, em Londres, no ano de 1763, o reverendo Edward Stone elaborou uma das mais antigas referências ao efeito antipirético dos extratos de casca de salgueiro. O princípio ativo dos preparados de salgueiro e choupo — o ácido salicílico — foi extraído de fontes naturais pela primeira vez em 1835, e mais tarde sintetizado quimicamente. A Kolbe foi creditada a primeira síntese em escala comercial do ácido salicílico e de seu derivado salicilato de sódio. Em 1853, Charles Frederich von Gerhardt foi o primeiro a sintetizar a aspirina (ácido acetilsalicílico), por tratamento do salicilato de sódio com cloreto de acetila. Apesar dos efeitos GI inconvenientes promovidos por doses elevadas de ácido salicílico e salicilato de sódio, o desenvolvimento dos salicilatos culminou com a introdução da aspirina na medicina, em 1899, por Heinrich Dresser, da empresa alemã Bayer. A popularidade da aspirina foi imediata e, ainda hoje, permanece um dos fármacos mais consumidos no mundo.

Vários outros salicilatos também têm sido comercializados. O salicilato de colina, o salicilato de magnésio e seus produtos de combinação são complexos iônicos de salicilato. O salsalato é um éster composto de duas moléculas de salicilato que são liberadas

[v]Nota da Revisão Científica: No Brasil, a prática da venda sem receita de AINEs é generalizada.

mediante hidrólise. Diz-se que essas formulações de salicilato apresentam menos efeitos colaterais GI que a aspirina. Contudo, como a molécula ativa de todos esses fármacos é o salicilato liberado, o restante de sua farmacologia é bastante semelhante à da aspirina. A estrutura da aspirina e de alguns dos salicilatos correlatos é mostrada na Figura 21-5. A aspirina pode ser considerada o protótipo dos AINEs, sendo o padrão de referência para comparação e avaliação de todos os agentes dessa categoria.

Mecanismo de ação

A eficácia dos salicilatos e de todos os AINEs correlatos como agentes analgésicos, anti-inflamatórios e antipiréticos resulta de sua capacidade de inibir a atividade da COX, impedindo a síntese e liberação dos produtos dessa enzima, principalmente PGs. Todos os salicilatos e quase todos os AINEs atualmente disponíveis, com exceção dos inibidores de COX-2 altamente seletivos, inibem as COX 1 e 2. A maioria desses AINEs inibidores de COX não seletivos, entre os quais a aspirina, são inibidores pelo menos equipotentes ou mais potentes de COX-1[128,169] fato que responde por alguns dos efeitos adversos mais importantes desses fármacos. A Figura 21-6 mostra a seletividade relativa sobre COX-2 *versus* COX-1 de alguns AINEs representativos. Observa-se nessa figura que a aspirina é um inibidor aproximadamente 100 vezes mais seletivo de COX-1 do que de COX-2. As seletividades em relação às COXs publicadas para fármacos individuais variam de acordo conforme o sistema de ensaio utilizado.

A inativação da COX pela aspirina é peculiar no sentido que promove acetilação irreversível da enzima. A acetilação ocorre no resíduo serina 530 da COX-1.[105] Um resíduo serina comparável presente na COX-2, a serina 516, também sofre acetilação por ação da aspirina. Essa última não só inibe a produção de PGs durante a inflamação, como também capacita a COX-2 a produzir ácido 15-hidroxieicosatetraenóico.[98,123] Esse metabólito pode estar associado a certos efeitos adversos. Outros salicilatos e AINEs não acetilam a COX, porém atuam como inibidores competitivos reversíveis da enzima. Como as PGs não são armazenadas, mas sim

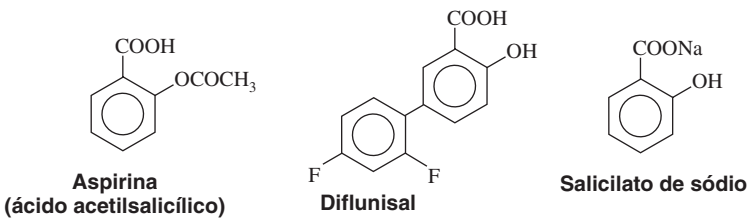
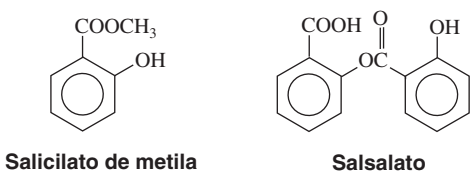


FIGURA **21-5** Fórmulas estruturais da aspirina e de outros salicilatos.



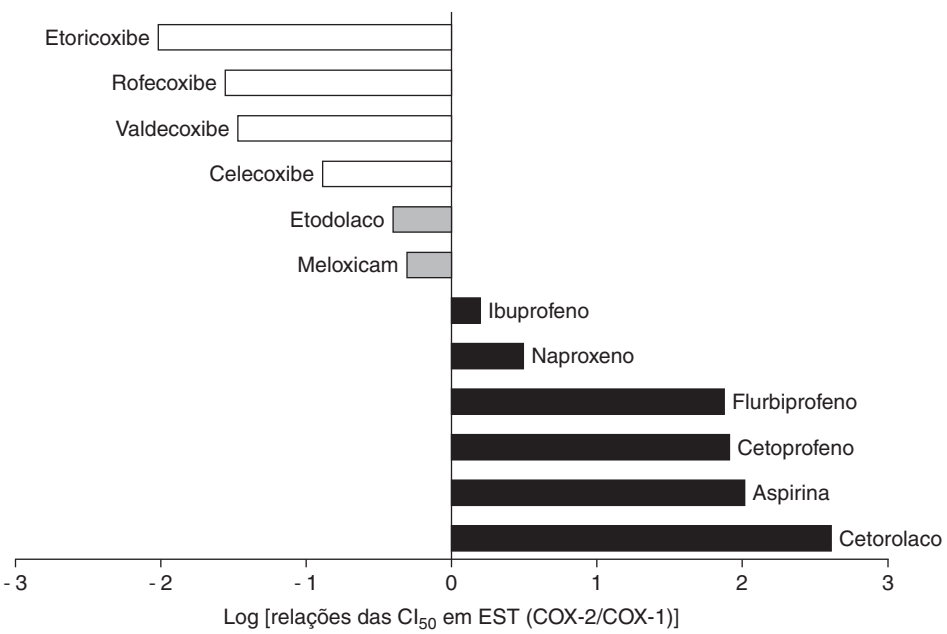


FIGURA **21-6** Relações entre os logaritmos das concentrações inibitórias (CI) de vários fármacos anti-inflamatórios não esteroidais necessárias para bloquear 50% da atividade de COX-2 *versus* 50% da atividade de COX-1 em ensaios com sangue total (EST). A linha zero indica equipotência. As barras à direita representam os fármacos com maior seletividade para COX-1, enquanto as barras à esquerda representam os fármacos mais seletivos para COX-2. (Adaptado de Riendau D, Percival MD, Brideau C, et al.: Etoricoxibe [MK-0663]: preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclo-oxygenase-2, *J Pharmacol Exp Ther* 296:558-566, 2001; Warner TD, Guiliano F, Vojnovic I, et al.: Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis, *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 7563-7568, 1999.)

TABELA **21-2**

Atividades Anti-inflamatória e Inibitória de Cicloxigenase de Alguns AINEs Comparados com o Paracetamol

FÁRMACO	INIBIÇÃO DA SÍNTESE DE PROSTAGLANDINAS (CI_{50}, μM)	REDUÇÃO DO EDEMA DA PATA DE RATO INDUZIDO POR CARRAGENINA (DE_{50}, mol/kg)	PICO DE CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA (μmol/L)	LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)
Indometacina	0,17	0,017	5	90
Fenilbutazona	7,25	0,325	230-500	98
Aspirina	37	0,833	280-300	50-80
Paracetamol	660	Inativo	350	25

Adaptado de Arrigoni-Martelli E: *Inflammation and antiinflammatories*, New York, 1977, Spectrum Publications.
DE_{50}, dose eficaz média; CI_{50}, concentração inibitória média.

sintetizadas imediatamente antes de sua liberação, a redução das concentrações de PG promovida pelos AINEs pode ser rapidamente observada.

A potência dos salicilatos como inibidores da síntese de PG *in vitro* correlaciona-se bem com sua capacidade de aliviar a inflamação induzida experimentalmente em animais por carragenina (Tabela 21-2). Em seres humanos, doses anti-inflamatórias de aspirina (3 g/dia), salicilato de sódio (3 g/dia) ou indometacina (100 mg/dia) reduzem em mais de 75% a eliminação de metabólitos de PGs pela urina, indicando a existência de uma forte correlação entre inibição de COX e efeitos anti-inflamatórios.[71] Embora a inibição da COX constitua o principal mecanismo de ação dos AINEs, é possível que haja envolvimento de outros mecanismos anti-inflamatórios responsáveis por parte das variações de resposta clínica observada com o uso desses fármacos. Os salicilatos podem inibir a migração celular, bem como algumas funções dos neutrófilos. A redução da produção de fator reumatoide também pode ocorrer mediante estimulação da atividade supressora das células T. Outros mecanismos que contribuem para os efeitos anti-inflamatórios são a redução da permeabilidade capilar, a diminuição da produção de anticorpos e alterações na síntese de tecido conjuntivo. As potências relativas contra COX-1 e COX-2 também respondem por diferenças importantes existentes entre os vários AINEs.

A inibição da síntese de PGs no sítio de lesão ou inflamação pode explicar, ao menos parcialmente, alguns dos efeitos analgésicos da aspirina. Embora as PGs em si aparentemente não causem dor quando inoculadas localmente, a PGE_2 e a $PGF_{2\alpha}$ sensibilizam os receptores de dor a outros mediadores, como a histamina e a bradicinina. Nesse contexto, a aspirina e fármacos correlatos podem impedir a resposta dolorosa desencadeada pela bradicinina, porém não aquela produzida por PGs. Isso se deve ao fato de os salicilatos e todos os demais AINEs inibirem a síntese de PGs induzida por bradicinina, mas não afetarem a ligação das PGs a seus receptores. Experimentos realizados com animais revelaram que os AINEs também exercem ações analgésicas centrais, provavelmente envolvendo a inibição de COX ou outros mecanismos desconhecidos em nível do corno posterior da medula ou em níveis mais elevados do SNC.[106,110] O efeito antipirético da aspirina e de fármacos similares é igualmente mediado pela redução da síntese de PGE_2 consequente à inibição da COX.

Efeitos terapêuticos gerais

A aspirina apresenta utilidade clínica por seus efeitos analgésicos, antipiréticos, anti-inflamatórios e antiplaquetários. Um aspecto em geral desconhecido dos usuários de aspirina é que o efeito analgésico desejado e obtido com esse fármaco provavelmente decorre, em muitos casos, de suas ações anti-inflamatórias. Além de seu uso amplamente disseminado para alívio sintomático de dores agudas e febre, os salicilatos (mais comumente a aspirina) são fármacos importantes no tratamento de numerosas doenças inflamatórias crônicas. Alguns dos principais usos terapêuticos da aspirina são considerados a seguir.

Dor aguda. É difícil isolar os efeitos analgésico e anti-inflamatório dos AINEs, uma vez que a maioria das condições dolorosas apresenta um componente inflamatório. Praticamente já não há dúvida de que a cascata de reações que levam à formação de PGs está integralmente envolvida na resposta inflamatória, e que a eficácia da aspirina no tratamento da inflamação e da dor está intimamente associada a sua ação inibitória sobre a síntese de PGs. Através do emprego de técnicas de microdiálise demonstrou-se que, após cirurgias odontológicas, os efeitos analgésicos dos AINEs correlacionam-se com redução local da síntese de PGs.[121,129] Não obstante, várias observações sugerem que os efeitos analgésicos e anti-inflamatórios dos AINEs podem dever-se a mecanismos distintos. Primeiramente, existe uma diferença temporal entre a ocorrência do efeito analgésico e o efeito anti-inflamatório. Uma analgesia clinicamente significativa costuma ocorrer 1 hora após a administração do fármaco, enquanto os níveis máximos de efeitos anti-inflamatórios podem demorar vários dias ou semanas para ocorrer, uma vez que os processos inflamatórios crônicos possivelmente em curso não podem ser revertidos rapidamente através da inibição da produção de PGs. Além disso, em seres humanos o efeito analgésico máximo geralmente é obtido com doses inferiores às necessárias para a promoção de efeitos antirreumáticos e outros efeitos anti-inflamatórios.

A aspirina é um analgésico eficaz no tratamento de quase todos os tipos de dor odontológica aguda. Estudos duplo-cego controlados sobre o alívio da dor pós-avulsão cirúrgica de terceiros molares demonstraram que uma dose de 650 mg de aspirina é substancialmente mais eficaz que 60 mg de codeína na promoção do alívio da dor pós-operatória (Fig. 21-7).[31] A maioria dos estudos clínicos controlados estabeleceram que, independentemente da causa da dor, a aspirina (650 mg) proporciona alívio igual ou maior que aquele obtido com doses padronizadas de codeína (60 mg).[12] Quanto ao tratamento da dor aguda, a aspirina e outros AINEs, além do paracetamol, apresentam o que é conhecido como efeito teto ou de platô. Isso significa que existe uma relação dose-resposta para o alívio da dor de até 650 a 1.000 mg de aspirina, mas o aumento da dose além desses valores não intensifica o efeito analgésico, mas sim aumenta a probabilidade de efeitos tóxicos.

Febre reumática. Um dos primeiros usos dos salicilatos foi no tratamento da febre reumática. A aspirina promove marcante redução dos componentes inflamatórios agudos da doença, tais como febre, dor articular, inchaço e imobilidade. Entretanto, os salicilatos não afetam outros aspectos da doença, como a reação proliferativa no miocárdio que conduz à formação de cicatrizes, e também não alteram a progressão da doença. Embora os fármacos anti-inflamatórios, incluindo os corticosteroides (Cap. 35), possam ser utilizados para redução da inflamação, a principal estratégia terapêutica é a antibioticoterapia.

Artrite reumatoide. A artrite reumatoide é uma doença sistêmica crônica de origem desconhecida. Embora vários tecidos e órgãos possam estar envolvidos, em muitos pacientes os principais as-

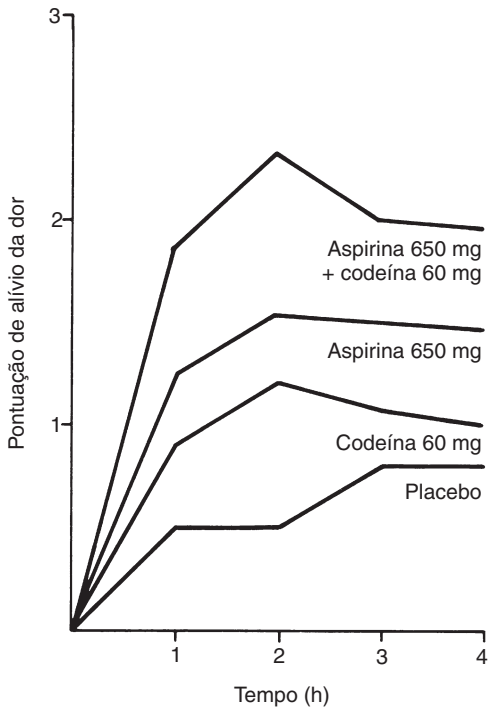


FIGURA **21-7** Curvas tempo-efeito para placebo, aspirina, codeína e uma associação aspirina-codeína. As pontuações médias de alívio da dor estão representadas contra tempo expresso em horas. (Adaptado de Cooper SA, Engel L, Ladov M et al.: Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination, *Pharmacotherapy* 2:162-167, 1982.)

pectos clínicos e patológicos resultam da inflamação crônica das membranas sinoviais. Observa-se a produção de uma lesão articular irreversível (subluxação, perda de movimento ou anquilose) como resultado da formação de um tecido de granulação crônico que provoca a erosão da cartilagem articular, do osso subcondral, de ligamentos e tendões. Manifestações extra-articulares, como o aparecimento de nódulos de tecido de granulação subcutâneos ou subperiósticos, neuropatia periférica e úlceras crônicas na pele, ocorrem em extensões variáveis e parecem resultar de uma vasculite focal generalizada. Os pacientes que apresentam artrite reumatoide são mais propensos ao desenvolvimento de doença cardiovascular, incluindo infarto do miocárdio (IM).[168]

A causa da resposta inflamatória observada na artrite reumatoide permanece obscura, porém grande parte dos eventos inflamatórios resulta de uma reação autoimune. A artrite reumatoide é considerada uma doença autoimune que possui muitos fatores contribuintes. Os linfócitos que se tornam ativados produzem TNF-α e IL-1. Essas citocinas provocam a liberação de outros mediadores inflamatórios, entre os quais as PGs. O *fator reumatoide* é a denominação de anti-imunoglobulinas que são encontradas no líquido sinovial reumático e podem formar complexos com anticorpos IgG. Esses complexos podem ativar o complemento, desencadeando numerosos fenômenos inflamatórios nos tecidos articulares, incluindo liberação de histamina, produção de fatores quimiotáxicos para neutrófilos e células mononucleares, lesões à membrana celular e síntese de PGs. Esses complexos antígeno-anticorpo também ativam células apresentadoras de antígeno, as quais estimulam células T, intensificando a liberação de citocinas. Acumulam-se neutrófilos e macrófagos no líquido sinovial, onde aparecem agregando-se com IgG, fator reumatoide, fragmentos de complemento e fibrina; essas substâncias aparentemente são adquiridas através de fagocitose. Há liberação de materiais provenientes de lisossomos que amplificam a reação inflamatória e podem lesar os tecidos diretamente. As citocinas produzidas pelas células do infiltrado linfocitário também podem contribuir para a propagação da reação e participar da destruição tecidual.

Os salicilatos (usualmente a aspirina) ainda são amplamente utilizados no controle clínico da artrite reumatoide. A dor e a inflamação que ocorrem nessa condição frequentemente podem ser controladas apenas com salicilatos (ou com outro AINE).[152] Os salicilatos promovem redução mensurável da inflamação nas articulações e tecidos associados, abrandam os sintomas e melhoram a mobilidade, além de reduzirem a atividade neutrofílica e inibirem a síntese de PGs. Observações clínicas sugerem que a terapia com salicilatos é capaz de diminuir ou retardar o desenvolvimento das deformidades associadas à doença. Esse benefício não constitui efeito direto do fármaco sobre a progressão da doença, estando mais relacionado com a redução da dor e subsequente facilitação da mobilidade. Além dos salicilatos, o protocolo terapêutico básico na artrite reumatoide inclui repouso, medidas físicas (principalmente calor) e exercícios.

Quando a terapia com salicilatos é ineficaz ou não é bem tolerada, é possível utilizar outros AINEs como ibuprofeno e naproxeno, ou os corticosteroides. Os salicilatos e AINEs correlatos não retardam nem impedem a destruição articular e as manifestações extra-articulares características da doença. Para afetar a progressão da doença devem empregar-se DMARDs (*disease-modifying antirheumatic drugs*), que incluem compostos de ouro, sulfassalazina, penicilamina, antimaláricos, metotrexato, azatioprina, ciclosporina, leflunomida e inibidores de TNF-α.

Na artrite reumatoide são administradas doses de salicilato suficientes para controlar os sintomas, frequentemente 3 a 6 g/dia. O grau de supressão da inflamação aumenta com a concentração plasmática de salicilato mesmo que a concentração tóxica seja ultrapassada. Pacientes que apresentam artrite reumatoide grave toleram o zumbido (tinido) e outras manifestações de toxicidade branda para obterem os efeitos anti-inflamatórios proporcionados pelos elevados títulos plasmáticos do salicilato. É importante administrar as doses a intervalos regulares, de modo a manter constante a concentração sanguínea eficaz. A avaliação da terapia em pacientes com artrite reumatoide pode ser complicada pelas remissões e exacerbações espontâneas que tipicamente ocorrem nessa doença.

Outras doenças inflamatórias. A aspirina é comumente utilizada como agente anti-inflamatório no tratamento de outras doenças, incluindo a forma juvenil da artrite reumatoide, espondilite anquilosante, artrite psoriática, síndrome de Reiter e doença articular degenerativa (osteoartrite). A aspirina pode aliviar a artralgia e a febre observadas na forma branda do lúpus eritematoso. Episódios agudos de inflamação em articulações isoladas, tendões ou bursas, que tenham sido causados por trauma, são igualmente mais bem tratados com a administração de doses completas de aspirina imediatamente após a lesão.

Febre. A febre é um sintoma típico de um processo patológico, usualmente uma infecção viral ou bacteriana, cuja manifestação é induzida por pirógenos exógenos (produtos microbianos) e endógenos.[40,156] Acredita-se que os pirógenos exógenos estimulam as células do hospedeiro a produzirem pirógenos endógenos, dos quais a IL-1 foi o mais bem caracterizado até o momento.[51,156] Acredita-se que a IL-1 atua no hipotálamo anterior e promove a liberação local de PGs.[51,155] A injeção intracerebral de PGs em várias espécies animais resulta em aumento da temperatura corporal.[53] As PGs e possivelmente outros pirógenos endógenos não PGs elevam o ponto de ajuste térmico do organismo, de modo que a capacidade de regulação fina da temperatura é mantida, porém em um nível superior ao normal.[40,156]

Por inibição da síntese de PG no hipotálamo, a aspirina, outros AINEs e o paracetamol abaixam o ponto de ajuste térmico do organismo trazendo-o de volta à temperatura normal. A diminuição da temperatura corporal também envolve a capacidade da aspirina e de outros agentes antipiréticos de induzirem vasodilatação em vasos sanguíneos superficiais. Por estar associada à síndrome de Reye, a aspirina deixou de ser recomendada para o tratamento da maioria dos episódios febris em crianças.

Profilaxia da agregação plaquetária. A correlação existente entre a capacidade de compostos aspirina-símiles de inibirem simulta-

neamente a agregação plaquetária e a produção de PGs já é conhecida há quase 40 anos.[148] A aspirina inibe a síntese de TXA_2 através da acetilação irreversível da COX em plaquetas.[73,130] Estas, por não possuírem núcleo, são incapazes de gerar nova enzima e, assim, a capacidade de produção de TXA_2 das plaquetas afetadas fica permanentemente inibida ao longo dos seus 10 dias de vida. A maior parte da acetilação da COX plaquetária pode ocorrer de forma pré-sistêmica, à medida que as plaquetas atravessam os capilares intestinais antes da conversão hidrolítica da aspirina em salicilato (um inibidor de COX fraco e reversível) no intestino e no fígado.[125] Essa possibilidade pode explicar parcialmente a relativa ineficácia da aspirina em baixas doses sobre a ação antiagregante da PGI_2 que é produzida pelo endotélio vascular sistêmico.

O fato de as células endoteliais nucleadas serem capazes de gerar nova enzima COX após a administração de aspirina também pode contribuir para o bloqueio relativamente seletivo e completo da síntese de TXA_2 diante da ação sobre a PGI_2. Esse bloqueio seletivo da síntese de TXA_2 nas plaquetas fundamenta o uso da terapia prolongada com baixas doses de aspirina na prevenção do IM e do acidente vascular cerebral (AVC) isquêmico em pacientes de risco. Os demais salicilatos e AINEs ou são muito menos potentes ou apenas inibidores reversíveis da COX em plaquetas, proporcionando efeitos terapêuticos antiplaquetários benéficos apenas limitados.

Em 1998, o FDA publicou um conjunto de indicações profiláticas da aspirina, incluindo as diretrizes definitivas de dosagem para cada condição (Tabela 21-3).[44] Entre as indicações vasculares estão a redução de mortes ou AVCs não fatais entre pacientes que tinham sofrido AVCs isquêmicos ou eventos isquêmicos transitórios, redução da mortalidade vascular em pacientes com infarto agudo do miocárdio, redução do risco combinado de morte e IM não fatal em pacientes que apresentaram previamente IM ou angina instável, e redução do risco combinado de IM e morte súbita entre pacientes com angina crônica estável. A dose diária recomendada para todas essas indicações é baixa (≤325 mg/dia), se comparada com os usos analgésicos e anti-inflamatórios do fármaco. A aspirina também pode ser indicada para pacientes submetidos a procedimentos de revascularização, incluindo cirurgia de ponte coronária, angioplastia coronariana transluminal percutânea e endarterectomia carótida, diante de condições preexistentes para as quais a aspirina está recomendada.

Absorção, destino e eliminação

A aspirina, quando administrada por via oral, é rapidamente absorvida no estômago e no intestino delgado. A aspirina é um ácido fraco cujo pK_a de aproximadamente 3,5 favorece sua absorção no estômago. Entretanto, a maior parte da absorção se dá no intestino delgado, uma vez que a área de superfície disponível é bem maior. Os passos limitantes na absorção da aspirina são a desintegração e a dissolução do comprimido. Essas duas etapas podem ser significativamente influenciadas pelo processo de fabricação, que determina fatores como o tamanho da partícula e a compressão do comprimido. O tamponamento do comprimido aumenta a taxa de dissolução, porém a maior velocidade de absorção é obtida dissolvendo-se a aspirina em água quente antes de ingeri-la. A velocidade de absorção pode ser influenciada também por outros fatores, tais como tempo de esvaziamento gástrico, conteúdos gástricos e nível de atividade autonômica do paciente.[100,102]

A meia-vida da aspirina é de 15 minutos.[124] Entretanto, como a acetilação da COX das plaquetas é irreversível, a completa extensão de sua ação antiplaquetária depende do tempo de vida da plaqueta (8 dias) e não de seu breve tempo de meia-vida.[4,124] A aspirina é rapidamente metabolizada por esterases gástricas e plasmáticas, sendo transformada em íon salicilato (Fig. 21-8). Embora uma parte da aspirina se ligue a proteínas plasmáticas, cerca de 80 a 90% dos íons salicilato ligam-se principalmente à albumina durante um curto período. O salicilato é distribuído pela maioria dos fluidos e tecidos do organismo, podendo ser isolado dos fluidos espinal, peritoneal e sinovial, da saliva, do leite materno e do suor. O salicilato atravessa livremente a placenta, passando da mãe para o feto.

A meia-vida de eliminação do salicilato de sódio é de 2 a 3 horas após administração de uma dose analgésica única. O fígado é o principal sítio de biotransformação, sendo a conjugação a via primária. Como o metabolismo do salicilato é de capacidade limitada, a administração de doses repetidas ou a ingestão de doses tóxicas isoladas resultam em meias-vidas plasmáticas de 5 a 30 horas. Ao descrever a duração da ação analgésica e anti-inflamatória da aspirina, os intervalos de dosagem finais refletem a soma dos tempos de meia-vida da molécula original e de seu metabólito ativo, o salicilato. Esse metabólito, entretanto, ao contrário da molécula de aspirina original, atua somente como inibidor reversível de COX (mais notadamente nas plaquetas). Os três produtos primários da conjugação do salicilato são o ácido salicilúrico (con-

TABELA **21-3**

Indicações Antiplaquetárias e Orientações Posológicas para Aspirina

INDICAÇÕES	DOSE DIÁRIA RECOMENDADA	DURAÇÃO DA TERAPIA
Indicações Vasculares		
AVC isquêmico e CIT	50—325 mg	Indefinidamente
Suspeita de IM agudo	160—162,5 mg administrados assim que houver suspeita de IM e, a seguir, uma vez ao dia	Durante 30 dias após o IM (após 30 dias, avaliar necessidade de continuar o tratamento, em caso de IM prévio)
Prevenção de IM recorrente	75—325 mg	Indefinidamente
Angina *pectoris* instável	75—325 mg	Indefinidamente
Angina *pectoris* crônica estável	75—325 mg	Indefinidamente
Procedimentos de Revascularização em Pacientes Selecionados		
CRM	325 mg, com início 6 horas após o procedimento	1 ano
ACTP	325 mg, 2 horas antes da cirurgia; terapia de manutenção: 160—325 mg	Indefinidamente
Endarterectomia carótida	80—650 mg, duas vezes ao dia, começando antes da cirurgia	Indefinidamente

ACTP, Angioplastia coronária transluminal percutânea; *AVC*, acidente vascular cerebral; *CIT*, crise isquêmica transitória; *CRM*, cirurgia de revascularização do miocárdio (p. ex., ponte de safena ou mamária); *IM*, infarto do miocárdio.

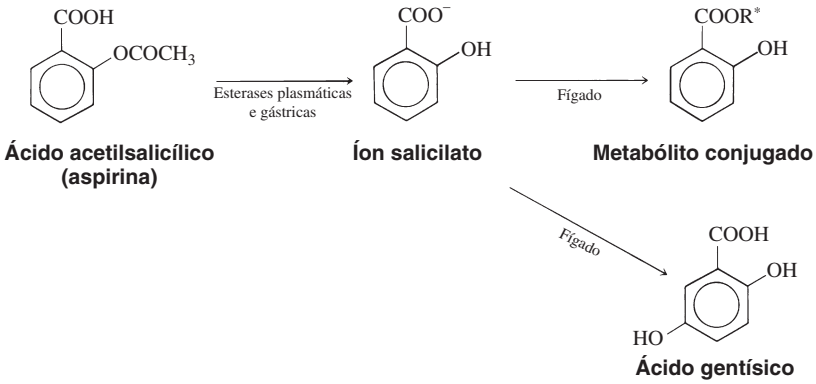


FIGURA **21-8** Destino metabólico da aspirina. *R**, Glicina ou glicuronato. (O metabólito glicuronídeo fenólico não é mostrado.) O conjugado de glicina é chamado *ácido salicilúrico*.

jugado com glicina), o éter ou ácido glicuronídeo e o acil ou éster glicuronídeo. Uma pequena parte (<1%) é oxidada a ácido gentísico (Fig. 21-8). O salicilato livre e os metabólitos de salicilato são eliminados através de filtração glomerular e por secreção ativa nos túbulos proximais renais. Em seres humanos normais, aproximadamente 10% do salicilato ingerido aparecem inalterados na urina; contudo, essa fração pode cair a 2% em condições de acidose urinária ou aumentar até 30% em alcalose. Quando são utilizadas doses mais altas o porcentual de eliminação de salicilato livre aumenta, uma vez que nessa condição o fígado é incapaz de manter o mesmo ritmo de metabolismo do salicilato.

Efeitos adversos

A gravidade dos efeitos adversos que podem acompanhar a ingestão de aspirina depende do estado geral de saúde do paciente, da extensão da administração e da ingestão diária total de fármaco. Quando utilizada segundo as orientações da bula (durante um período ≤10 dias e a doses ≤4 g/dia), a maioria dos efeitos colaterais relatados é mais incômoda que grave, havendo dispepsia e náusea em 10% dos pacientes. Além disso, sangramentos ocultos (quantidades de sangue ocultas nas fezes), usualmente inferiores a 10 mL/dia, acometem mais de 70% dos pacientes que fazem uso do fármaco. O sangramento parece originar-se de dano capilar e mucoso direto, quando da desintegração da aspirina em contato com os tecidos gástricos, e devido à inibição da COX-1 mediada por esse fármaco, a qual interfere nos mecanismos citoprotetores e na agregação plaquetária. Embora esse sangramento oculto apresente pouca importância clínica, a aspirina e todos os AINEs estão contraindicados para pacientes que possuem úlceras GI ativas, uma vez que sua ingestão pode levar ao aparecimento repentino e potencialmente fatal de hemorragias GI.

No caso de regimes mais prolongados, empregando doses maiores de aspirina ou outro AINE não seletivo utilizado no tratamento de diversos distúrbios inflamatórios, a inibição de COX-1 leva a vários efeitos comuns e previsíveis, cuja ocorrência varia de acordo com o fármaco. A inibição da síntese de PGI_2 e PGE_2 e a consequente perda de seus efeitos protetores sobre a mucosa gástrica causam aumento significativo da ocorrência de problemas GI, sendo os mais graves um significativo sangramento gástrico, úlceras pépticas sintomáticas e perfurações e obstruções GI. A incidência desses eventos mais graves varia entre 1 e 5% dos pacientes anualmente. Mesmo na terapia prolongada com baixas doses de aspirina (81 mg/dia), existe uma associação entre o tratamento e o risco aumentado de ocorrência de eventos GI graves, com uma incidência de 0,1 a 0,2% dos pacientes ao ano.[124] Esse aumento do número de complicações GI tem levado os especialista a questionarem o uso disseminado da terapia com baixas doses de aspirina por pacientes que não apresentam riscos cardiovasculares ou cerebrais significativos. Os salicilatos não aspirina geralmente desencadeiam poucos efeitos adversos no trato GI, contudo não podem ser utilizados como terapia antiagregante plaquetária. A maioria dos demais AINEs apresenta algum efeito antiplaquetário baseado na inibição da produção de TXA_2, contudo tais efeitos não são tão pronunciados quanto os produzidos pela aspirina, que inibe a COX de modo irreversível.

Os efeitos antiplaquetários promovidos pela aspirina podem levar a aumentos pronunciados do tempo de sangramento. Conforme discutido anteriormente, esse efeito é prolongado se comparado com o de outros AINEs, uma vez que a aspirina promove a acetilação irreversível da COX-1 em plaquetas, que são anucleadas. Até mesmo uma única dose de aspirina é capaz de prolongar o tempo de sangramento por vários dias. Uma preocupação teórica consiste no fato de que esse prolongamento do tempo de sangramento pode promover hemorragias intra e pós-operatórias em pacientes submetidos a cirurgias odontológicas. Há poucos dados sugerindo que cirurgias para realização de extrações e cirurgias periodontais não oferecem risco especial a pacientes que estejam sob tratamento com aspirina. Embora ainda haja controvérsias acerca do balanço risco/benefício da interrupção de uma terapia cardioprotetora prolongada com baixas doses de aspirina antes da cirurgia odontológica, do ponto de vista médico-legal isso não deve ser feito sem o consentimento do médico responsável pelo paciente. Justifica-se consultar o médico previamente pela chance remota, porém real, de o paciente sofrer IM ou AVC isquêmico logo após interrupção de terapia com baixa dose de aspirina pelo profissional odontológico. Além disso, a terapia com aspirina pode ser reinstituída após o coágulo estar firmado.

Os efeitos colaterais renais da aspirina e de outros agentes AINEs estão bem estabelecidos. A função renal normal é parcialmente dependente da síntese de PGs. Acredita-se que ambas as enzimas, COX-1 e 2, são importantes na produção das PGs envolvidas na redução da reabsorção de água e Na^+ no ramo ascendente da alça de Henle, e na manutenção do grau de dilatação adequado da vasculatura renal (Fig. 21-3).[17] Na terapia com AINEs, acredita-se que, seguindo-se à inibição da síntese de PGE_2 ocorre retenção dose-dependente de água e Na^+ que se manifesta na forma de edema periférico, elevação da pressão sanguínea e, raramente, insuficiência cardíaca congestiva. A inibição da síntese de PGI_2 associa-se a vasoconstrição da artéria renal, possivelmente causando isquemia renal aguda e insuficiência renal. A insuficiência renal aguda se desenvolve mais provavelmente em pacientes que apresentam certas condições preexistentes, como insuficiência renal, insuficiência cardíaca congestiva ou desidratação, uma vez que suas arteríolas dependem mais das PGs para manter a perfusão normal dos glomérulos.[117] A insuficiência renal aguda é igualmente mais provável diante da administração concomitante de AINEs e um inibidor da enzima conversora de angiotensina (ECA), dado que a falta de angiotensina II enfraquece a constrição reativa da arteríola eferente, a qual representa uma resposta protetora normal que mantém a filtração glomerular em pacientes com redução do fluxo sanguíneo renal.

Do mesmo modo, os AINEs são responsáveis pela toxicidade renal crônica, comumente conhecida como *nefropatia associada a analgésicos*. Esse distúrbio eventualmente ocorre com o uso prolongado de altas doses de AINEs e é caracterizado por necrose papilar e nefrite intersticial crônica. O mecanismo que o produz pode estar relacionado com a resposta isquêmica aguda anteriormente descrita, contudo a causa ainda não foi definitivamente estabelecida. Estima-se que a incidência de problemas renais graves

que requerem a hospitalização do paciente seja de 0,5 a 1% dos usuários crônicos de AINEs.

O uso de aspirina por crianças que apresentam infecções virais tem sido associado à síndrome de Reye.[84] Descrita pela primeira vez em 1963, a síndrome de Reye é uma doença aguda da infância que produz encefalopatia metabólica e doença hepática.[126] Tipicamente, a criança afetada está em processo de recuperação de uma gripe ou de catapora, quando surgem os sintomas de encefalopatia aguda – letargia, agitação, delírios e convulsões. Sem um tratamento agressivo de suporte, a doença progride para o coma profundo, disfunção cerebral e morte em 80 a 90% dos casos.[84] Mesmo com um tratamento heroico, a taxa de mortalidade pode ultrapassar 30%, e os sobreviventes podem apresentar danos cerebrais permanentes. Análises clínicas e estudos de caso controlados realizados nas décadas de 1970 e 1980 revelaram a existência de uma forte associação entre o desenvolvimento da síndrome de Reye e a ingestão de aspirina em crianças e adolescentes apresentando infecções virais.[85,104,171] A aspirina e os salicilatos correlatos estão contraindicados para o tratamento de sintomas gripais, catapora, gastroenterite e, na opinião da maioria dos pediatras, qualquer condição respiratória febril em crianças ou adolescentes. O paracetamol e o ibuprofeno não foram associados ao desenvolvimento dessa síndrome.[81]

A toxicidade causada por uma dose excessiva de aspirina é comum. Os sintomas e a gravidade dependem da dose. A toxicidade crônica causada por salicilatos resulta em uma síndrome denominada *salicilismo*, a qual se caracteriza por zumbido, náusea, vômito, cefaleia, hiperventilação e confusão mental. A aspirina é um dos fármacos mais frequentemente utilizados em tentativas de suicídio. O fármaco comumente está envolvido em envenenamentos acidentais, especialmente de crianças, devido à facilidade com que é encontrado em praticamente todas as casas, enquanto as devidas precauções para seu armazenamento frequentemente são negligenciadas. As manifestações clínicas graves decorrentes da ingestão de uma dose excessiva de aspirina tipicamente ocorrem a concentrações superiores a 6 a 10 g (adultos) ou quando a ingestão ultrapassa 150 a 200 mg/kg de peso corporal.

Os sinais e sintomas cardinais de uma superdosagem aguda de aspirina incluem náusea, vômitos, zumbido, hipertermia e hiperventilação. A hiperventilação surge, em parte, da estimulação direta dos centros respiratórios cerebrais e de um aumento compensatório da respiração em resposta à produção excessiva de dióxido de carbono provocada pelo desacoplamento parcial da fosforilação oxidativa pelas altas doses de aspirina. Esse desacoplamento também responde pelo aumento paradoxal da temperatura corporal (uma vez que a aspirina em doses terapêuticas é empregada para obter efeito antipirético).[18] A hiperventilação pode por fim culminar em alcalose respiratória, a qual pode ser seguida de uma acidose respiratória e metabólica combinada, acompanhada de desidratação. A acidose é mais proeminente à medida que o nível de superdosagem aumenta, e sua ocorrência é mais provável em crianças e bebês. Podem manifestar-se comprometimento visual, alucinações, delírio e outros efeitos sobre o SNC, e a situação passa a ser considerada como de risco à vida.

O tratamento da superdosagem de aspirina é primariamente paliativo e de suporte. A toxicidade crônica usualmente é tratada simplesmente pela retirada temporária do fármaco e posterior reinstituição da terapia com doses mais baixas. A toxicidade aguda frequentemente requer suporte respiratório, lavagem gástrica, manutenção do equilíbrio eletrolítico (p. ex., reposição de K^+, se necessário), manutenção do pH plasmático e alcalinização da urina através da administração de bicarbonato por via intravenosa. A alcalinização urinária aumenta o porcentual de salicilatos ionizados no filtrado glomerular; sua reabsorção é reduzida e a depuração renal é quadruplicada. A acetazolamida (inibidor da anidrase carbônica) também pode ser utilizada para promover alcalinização da urina.

Podem também ocorrer reações alérgicas à aspirina. Muitos pacientes confundem efeitos colaterais como náusea ou zumbido com respostas verdadeiramente alérgicas manifestas através de *rashes* cutâneos, urticária, angioedema ou anafilaxia. Pacientes que possuem história de erupções cutâneas provocadas pela ingestão de aspirina devem ser advertidos no sentido de evitarem o uso de todos os compostos registrados contendo aspirina ou qualquer salicilato, a fim de evitar a ocorrência de reações anafiláticas mais graves.

Pode haver intolerância aos salicilatos, com sintomas que vão desde rinite até asma grave. Essa reação não parece ser mediada imunologicamente, ainda que sua apresentação clínica seja semelhante à de uma alergia ao fármaco. A intolerância à aspirina é mais comum entre pacientes que apresentam asma ou pólipos nasais preexistentes. A incidência relatada dessa reação em pacientes asmáticos tem sido de 20%. Pacientes com história de asma, distúrbios alérgicos ou pólipos nasais devem ser questionados para assegurar-se de sua tolerância a aspirina e outros AINEs. A broncoconstrição pode ser causada por um deslocamento na cascata do ácido araquidônico, quando ocorre o bloqueio da COX. Essa inibição impede o metabolismo do ácido araquidônico de produzir PGs broncodilatadoras, principalmente a PGE_2.[160] Assim, a via da lipoxigenase predomina e há produção de LTs que promovem constrição bronquiolar em indivíduos sensíveis, mimetizando uma crise asmática.[22,39] Outras manifestações de intolerância à aspirina incluem urticária (erupções cutâneas) e angioedema. A mudança da aspirina para outro salicilato ou até mesmo outro AINE não impede a reação. O paracetamol é o único analgésico antipirético que pode ser utilizado com segurança em pacientes intolerantes à aspirina. No entanto, o clínico deve estar ciente de que, embora relativamente raros, há relatos de pacientes asmáticos com intolerância à aspirina que também exibem sintomas respiratórios graves quando fazem uso de doses terapêuticas de paracetamol.[7]

Contraindicações e precauções

A aspirina está contraindicada, ou ao menos recomenda-se cautela com seu uso, em numerosas condições médicas (Tabela 21-4). A ingestão de aspirina pode resultar em sangramentos internos graves em pacientes que possuem úlceras. Pacientes que apresentam comprometimento da função hepática devem usar a aspirina com cautela e, em casos de consumo por tempo prolongado, esse fármaco aumenta o tempo de protrombina, o que pode agravar problemas de sangramento. Baixas doses de aspirina podem aumentar as concentrações plasmáticas de urato e exacerbar a artrite decorrente de gota como resultado da competição entre salicilatos e ácido úrico nos sítios de secreção ativa do túbulo proximal do rim, ou devido ao aumento da reabsorção de ácido úrico. Doses elevadas de aspirina podem tanto aumentar como diminuir as concentrações plasmáticas de glicose através da estimulação da liberação de epinefrina e glicocorticoides, ou pela depleção do glicogênio hepático. Os salicilatos podem também aumentar a secreção de insulina, uma vez que a PGE_2 inibe a secreção de insulina.[66]

Pacientes com asma, pólipos nasais ou distúrbios alérgicos (p. ex., urticária) devem utilizar aspirina com cautela, visto que, conforme já mencionado, até 20% desses pacientes relatam intolerância ao fármaco, bem como a outros fármacos salicilatos ou outros

TABELA **21-4**

Contraindicações ao Uso de Aspirina e Outros Salicilatos

ESTADO MÓRBIDO	POSSÍVEL EFEITO ADVERSO DA ASPIRINA
Úlcera	Sangramento interno, possivelmente hemorrágico
Asma	Crise asmática semelhante a uma reação alérgica
Diabetes	Doses elevadas podem causar hiperglicemia ou hipoglicemia
Gota	Doses baixas aumentam e altas doses diminuem os níveis de uratos no plasma
Gripe	Síndrome de Reye em crianças
Estados de hipocoagulação	Sangramento excessivo

AINEs. A aspirina (e demais AINEs) está contraindicada para pacientes que apresentam intolerância ao fármaco. Alergias verdadeiras, mediadas por IgE, usualmente envolvem reações a apenas uma classe de AINEs (*i.e.*, salicilatos ou ácidos propiônicos, mas não a ambos). Muitas vezes é difícil, do ponto de vista clínico, discernir entre uma intolerância à aspirina e uma verdadeira alergia à aspirina com base na descrição do evento fornecida pelo paciente, enquanto no caso da verdadeira alergia à aspirina, é teoricamente possível utilizar um AINE não salicilato com segurança.

A aspirina não tem contraindicação absoluta durante a gravidez, contudo deve ser utilizada com cautela. No terceiro trimestre, a aspirina tende a prolongar o trabalho de parto ao inibir a síntese das PGs envolvidas na iniciação das contrações uterinas. Também há relatos de que a aspirina provoca aumento da perda sanguínea no momento do parto e pode causar fechamento precoce do duto arterioso no feto. Algumas evidências também sugerem que, em doses muito altas, a aspirina pode apresentar efeitos teratogênicos.

A aspirina pode estar envolvida em numerosas interações medicamentosas (Tabela 21-5). Devido aos efeitos sobre a glicose sanguínea, a aspirina pode interagir de modo adverso com a insulina ou com agentes hipoglicemiantes orais, causando alterações imprevisíveis nas concentrações sanguíneas de glicose. A aspirina e outros salicilatos competem com fármacos hipoglicemiantes orais pelos sítios de ligação em proteínas plasmáticas. Teoricamente, essa interação leva ao aumento da fração livre de hipoglicemiantes orais no plasma e à intensificação do efeito hipoglicêmico. É possível que ocorram sangramentos internos se a aspirina, que causa irritação GI e inibição da agregação plaquetária, for utilizada em conjunto com anticoagulantes, como a varfarina e a heparina. Além disso, a varfarina pode ser deslocada das proteínas plasmáticas pela aspirina. Assim como no caso dos fármacos hipoglicemiantes orais, essa competição pela ligação é mais uma preocupação teórica do que prática (como é discutido no Cap. 2). Outra combinação medicamentosa potencialmente perigosa é aspirina e álcool, uma vez que o álcool sensibiliza a mucosa gástrica à aspirina. A aspirina e outros AINEs também aumentam a toxicidade do metotrexato e do ácido valproico, podendo diminuir os efeitos de certos fármacos anti-hipertensivos (p. ex., β-bloqueadores, diuréticos e inibidores de ECA). O uso prolongado de baixas doses de aspirina na terapia antiplaquetária não parece interagir com fármacos anti-hipertensivos.[124]

TABELA **21-5**

Interações Medicamentosas Envolvendo a Aspirina

FÁRMACO	POSSÍVEL INTERAÇÃO COM A ASPIRINA
Varfarina	Sangramento interno, possível evolução para hemorragia
Heparina	Sangramento interno, possível evolução para hemorragia
Insulina	A aspirina pode causar hiperglicemia ou aumentar o efeito hipoglicemiante
Sulfonilureias (agentes hipoglicemiantes orais)	Aumento do efeito hipoglicemiante
Fenitoína, ácido valproico	Aumento da fração livre de fenitoína e ácido valproico no plasma
Metotrexato	Aumento da fração livre de metotrexato no plasma
Etanol	Sangramento interno, possível evolução para hemorragia
Probenecida, sulfimpirazona	Efeito uricosúrico reduzido, reaparecimento da gota
Inibidores de ECA, bloqueadores β-adrenérgicos, diuréticos	Perda do efeito anti-hipertensivo

ECA, Enzima conversora de angiotensina.

Diflunisal

O diflunisal é um difluorofenil derivado do ácido salicílico (Fig. 21-5) que apresenta atividades anti-inflamatória, analgésica e antipirética. Embora seja estruturalmente relacionado com os salicilatos, o diflunisal não é hidrolisado a salicilato *in vivo* e é singular entre os salicilatos. Similarmente aos demais salicilatos, o diflunisal bloqueia a síntese de PGs através da inibição da COX, sendo aproximadamente 10 vezes mais potente que a aspirina na supressão da formação de PGs em ratos.

O fármaco é bem absorvido após a administração oral, e sua concentração sanguínea atinge o pico em 2 a 3 horas. Liga-se intensamente a proteínas plasmáticas; sua meia-vida plasmática é longa (8 a 12 horas *versus* 2,5 horas para o salicilato), o que permite intervalos de 12 horas entre as doses. O fármaco é eliminado na urina, com dois conjugados glicuronídeos solúveis que correspondem a cerca de 90% da dose administrada.

O diflunisal é indicado para tratamento de dores de grau suave a moderado e em casos de osteoartrite e artrite reumatoide. Na dor odontológica pós-operatória, doses de 500 a 1.000 mg de diflunisal produzem analgesia maior que aquela obtida com 650 mg de aspirina ou paracetamol, sendo os efeitos máximos comparáveis com os obtidos com combinações fixas de opioides em doses ótimas.[57,59] Como a ação do diflunisal é prolongada e inicia-se com certa lentidão em modelos de dor aguda, a posologia recomendada é uma dose de ataque de 1.000 mg seguida de 500 mg a cada 8 a 12 horas. A eficácia do diflunisal na osteoartrite parece ser comparável com a da aspirina.

Em termos de efeitos adversos, o diflunisal assemelha-se qualitativamente à aspirina. Os efeitos no trato GI variam de náusea e dor epigástrica a úlceras pépticas e sangramento. Nesse aspecto, contudo, o diflunisal é menos problemático que a aspirina. A função plaquetária e o tempo de sangramento são afetados de modo dose-dependente, porém em menor grau que pelo uso de aspirina, uma vez que o diflunisal é um inibidor de COX competitivo e reversível. De modo semelhante à aspirina, o diflunisal prolonga o tempo de protrombina em pacientes sob tratamento com anticoagulantes, talvez através do deslocamento competitivo dos agentes cumarínicos dos sítios de ligação proteica. O diflunisal não atravessa a barreira hematencefálica tão facilmente como a aspirina, causando menos efeitos centrais, incluindo o zumbido. Por esse mesmo motivo, não é utilizado como antipirético.

Outros AINEs

Atualmente, encontram-se disponíveis muitos AINEs quimicamente não relacionados com os salicilatos. Todos esses fármacos inibem a COX, porém variam quanto a suas potências relativas sobre COX-1 e COX-2.[128,172] Alguns AINEs podem apresentar outras ações anti-inflamatórias além da inibição de COX.[120] Entre estes, muitos têm sido avaliados no tratamento da dor odontológica pós-operatória, tendo apresentado efeitos superiores aos obtidos com doses ótimas de aspirina ou paracetamol, em termos de pico e de duração do efeito analgésico. Para um uso mais prolongado, como no tratamento da artrite reumatoide, a escolha de um AINE para a terapia é bastante empírica, frequentemente baseando-se no fármaco mais bem tolerado e que melhor alivia os sintomas do paciente em particular. Esses fármacos são, em sua maioria, derivados de ácido arilalcanoico ou heteroarilalcanoico e são discutidos a seguir de acordo com sua classificação química. Os inibidores altamente seletivos de COX-2 desenvolvidos mais recentemente são discutidos em separado.

Derivados do ácido propiônico

Entre os AINEs, os derivados substitutos do ácido propiônico constituem o maior grupo de alternativas à aspirina (Fig. 21-9). Além de suas indicações como anti-inflamatórios para o tratamento dos sintomas de artrite reumatoide, osteoartrite e doença articular degenerativa, o ibuprofeno, naproxeno, cetoprofeno e fenoprofeno também foram aprovados como analgésicos. O uso em curto prazo de ibuprofeno, naproxeno e cetoprofeno pode ser feito sem prescrição para alívio de cefaleias, febre, dismenorreia e

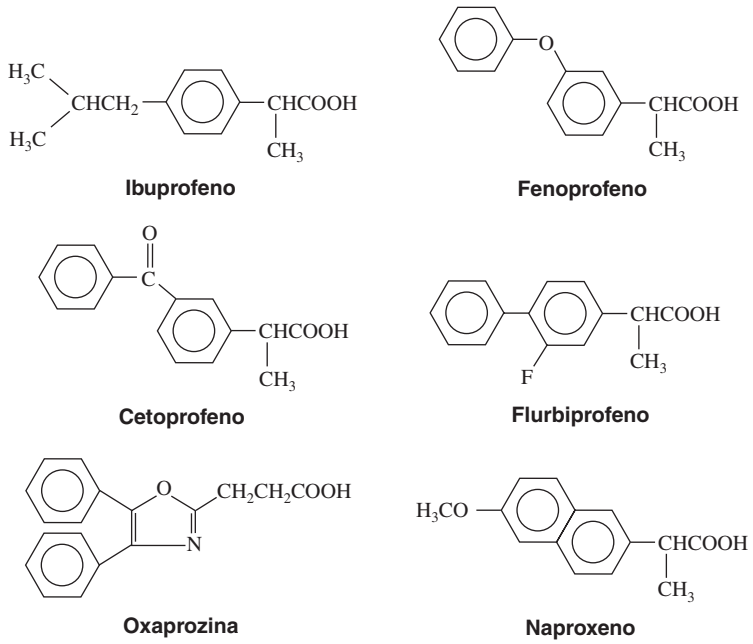


FIGURA **21-9** Fórmulas estruturais de alguns derivados do ácido propiônico.

dores pós-operatórias e musculoesqueléticas de grau leve a moderado. Em pacientes que apresentam artrite reumatoide e osteoartrite, os derivados do ácido propiônico e outros AINEs atuam na articulação reduzindo inchaço, dor e rigidez matinal, além de melhorarem a mobilidade, conforme se constata com o aumento do tempo de caminhada. Quando aplicado a pacientes sob tratamento com corticosteroides, esses agentes podem viabilizar a redução da dose de esteroide.

Similarmente à aspirina e outros AINEs, esses fármacos inibem a síntese de PGs através da inibição de COX não seletiva. Sua capacidade em inibir essa enzima e impedir o efeito das PGs na musculatura uterina os torna úteis no tratamento da dismenorreia. Embora compartilhem um padrão farmacológico comum, existem algumas características que são próprias de cada fármaco. Assim, o naproxeno parece ser especialmente eficaz na redução da atividade leucocitária durante a inflamação, enquanto o cetoprofeno parece impedir a liberação das enzimas lisossômicas por estabilização da membrana dos lisossomos.

Os derivados do ácido propiônico como um todo estão sendo cada vez mais utilizados em vez de aspirina pois, em comparação com as doses analgésicas e anti-inflamatórias da aspirina, oferecem menor risco de distúrbios hemorrágicos ou gastrintestinais. Embora os inibidores de COX-2 altamente seletivos tenham desafiado a preeminência do ibuprofeno e do naproxeno durante vários anos na terapia antiartrítica, graças ao risco ainda menor de eventos GI graves, seu potencial cardiotóxico em certo tipo de pacientes tem reduzido bastante seu uso. Os AINEs de ácido propiônico são quase totalmente absorvidos no trato GI. A velocidade de absorção geralmente é rápida, mas pode ser alterada em alguns casos pela presença de alimento no estômago. As concentrações sanguíneas atingem o pico em 1 a 4 horas. Todos esses agentes ligam-se intensamente (>90%) a proteínas plasmáticas e, teoricamente, são capazes de interferir na ligação de outros fármacos, tais como fenitoína ou sulfonamidas. São fármacos variáveis quanto ao metabolismo e conjugação, sendo amplamente eliminados através da urina.

O ibuprofeno, fenoprofeno e cetoprofeno apresentam meia-vida plasmática curta (1 a 4 horas) enquanto a do naproxeno é de aproximadamente 15 horas, o que possibilita que sua administração seja menos frequente. O flurbiprofeno apresenta meia-vida intermediária, de aproximadamente 6 horas; a meia-vida da oxaprozina é de aproximadamente 50 horas. Uma breve revisão de alguns fármacos individuais é realizada a seguir, enfatizando o uso analgésico desses fármacos em pacientes que apresentam dor odontológica pós-cirúrgica.

Ibuprofeno. O ibuprofeno foi o primeiro analgésico oral monocomponente aprovado pelo FDA a apresentar um pico de efeito analgésico maior do que o obtido com 650 mg de aspirina.[26,34] Esse fármaco também é disponibilizado para uso sem receita. A prescrição recomendada de ibuprofeno como analgésico é 400 a 600 mg a cada 4 a 6 horas, em dose diária máxima de 2.400 mg. Sem orientação de um profissional de saúde, a dose diária máxima não deve ultrapassar 1.200 mg. Um estudo revelou que, em um prazo de 4 horas, 400 mg de ibuprofeno mostraram eficácia maior que a combinação de 650 mg de aspirina com 60 mg de codeína (Fig. 21-10).[31] Em outro estudo, uma formulação de ibuprofeno em gel líquido contendo 200 mg de ibuprofeno de potássio exibiu picos maiores de efeitos analgésicos e maior tempo de duração da ação, comparado com 1.000 mg de paracetamol.[80] Doses de ibuprofeno superiores a 400 mg não demonstraram efeito analgésico consistentemente superior na dor não reumática, embora uma meta-análise de intervenções com vários analgésicos em casos de dor odontológica pós-cirúrgica tenha relatado um aumento modesto do alívio da dor (ao menos com a primeira dose do fármaco) com 600 mg de ibuprofeno, comparado com o efeito obtido com a dose de 400 mg.[10]

O ibuprofeno administrado no pré-operatório ou imediatamente após a cirurgia pode retardar o início ou reduzir a intensidade da dor pós-operatória.[46,166,170] Esse tratamento pode ser particularmente útil em casos em que há grande probabilidade de haver desconforto pós-operatório de grau moderado a intenso. Para o alívio de dor e inflamação reumáticas, as doses de ibuprofeno podem variar de 1.200 a 3.600 mg ao dia. O ibuprofeno é amplamente empregado como agente antipirético e sucede o paracetamol como fármaco mais utilizado como antipirético para pacientes pediátricos. As dosagens para efeitos antipiréticos baseiam-se na idade e no peso corporal da criança.

O ibuprofeno é um ácido orgânico fraco e liga-se intensamente (cerca de 99%) à albumina plasmática. É extensamente metabolizado e em seguida eliminado através da urina, sob a forma de metabólitos ou conjugados destes, apresentando meia-vida aproximada de 2 horas.

Naproxeno. O naproxeno foi aprovado para uso no tratamento de várias condições inflamatórias e no alívio da dor. Trata-se do único AINE fabricado como enantiômero-S ativo puro. Está disponível nas formas de ácido livre e como sal sódico, sendo este último a forma mais rapidamente absorvida a partir do trato GI e a preferida para uso analgésico. Uma dose de 220 mg de sal sódico de naproxeno é disponibilizada para uso sem receita, com a dose

diária máxima recomendada de 660 mg (440 mg para pacientes com mais de 65 anos de idade). Com prescrição, o naproxeno de sódio pode ser administrado na dose de 1.375 mg/dia. Em um estudo sobre dor odontológica pós-cirúrgica, 220 mg de naproxeno de sódio apresentaram eficácia e duração de efeito analgésico equivalentes ao observado com 200 mg de ibuprofeno.[91] Em dois outros estudos, 440 mg de naproxeno de sódio produziram maior pico e duração do efeito analgésico do que 1.000 mg de paracetamol, e eficácia equivalente a de 400 mg de ibuprofeno.[62,90] Com doses de 440 a 550 mg, os efeitos do naproxeno de sódio têm duração de 8 a 12 horas, o que corresponde ao intervalo recomendado entre as dosagens. Essa prolongada duração de ação deve-se à sua longa meia-vida, de aproximadamente 15 horas.

O naproxeno é mais irritante ao trato GI que o ibuprofeno, possivelmente devido a sua maior seletividade de bloqueio da COX-1.[81] O fármaco é parcialmente metabolizado e sua depuração é quase totalmente renal. Similarmente ao ibuprofeno, o naproxeno liga-se intensamente à albumina plasmática.

Fenoprofeno. O fenoprofeno é comercializado com indicações analgésicas e anti-inflamatórias. A dose recomendada de 200 mg a cada 4 a 6 horas é provavelmente superior a de 650 mg de aspirina. Similarmente aos demais derivados do ácido propiônico, o fenoprofeno liga-se intensamente (em torno de 99%) e de modo reversível a proteínas plasmáticas. Sua meia-vida no plasma é de aproximadamente 2,5 horas em indivíduos adultos sadios. A maior parte do fármaco é eliminada através dos rins, sob a forma de metabólitos hidroxilados e conjugados.[69]

Cetoprofeno. O cetoprofeno foi aprovado pelo FDA como analgésico e é eficaz para o controle sintomático da artrite reumatoide, osteoartrite e dismenorreia. De modo semelhante a outros derivados do ácido propiônico, inibe a síntese de PGs. O cetoprofeno demonstrou inibir também a síntese de LTs em pelo menos dois sistemas de cultura de células *in vitro*. Além disso, o cetoprofeno estabiliza membranas lisossômicas e apresenta efeito antibradicinina. É mais potente que o ibuprofeno, e 25 a 50 mg de cetoprofeno apresentam eficácia equivalente a 400 mg de ibuprofeno no alívio de dores de grau leve a moderado. Em um estudo envolvendo dor odontológica, a dose de 100 mg de cetoprofeno foi significativamente mais eficaz que 400 mg de ibuprofeno, embora essa dose de cetoprofeno represente um valor supraterapêutico, ainda não aprovado para propósito analgésico (Fig. 21-11).[28]

Embora uma dose de 12,5 mg seja aprovada para uso sem receita, há relatos de que o cetoprofeno é mais irritante para o trato GI do que a aspirina.[81] O cetoprofeno liga-se intensamente a proteínas plasmáticas (cerca de 99%) e apresenta meia-vida de eliminação de 2 a 4 horas em adultos jovens e de meia-idade. É conjugado com ácido glicurônico no fígado, sendo eliminado pelos rins. Para o tratamento de dores não artríticas, em geral são suficientes doses de 25 a 50 mg três ou quatro vezes ao dia. No caso da dor artrítica, a dose diária pode chegar a 300 mg.

Flurbiprofeno. O flurbiprofeno não apresenta qualquer vantagem particular em relação ao ibuprofeno. Contudo, é bem mais potente que este, uma vez que doses de 50 a 100 mg de flurbiprofeno apresentam a mesma eficácia de 400 mg de ibuprofeno.[109] Embora tenha sido aprovado pelo FDA como fármaco antiartrítico, o flurbiprofeno não é indicado como analgésico. Em periodontia, é de particular interesse a observação de que o uso prolongado de flurbiprofeno (entre alguns outros AINEs) retarda a progressão da reabsorção do osso alveolar em diferentes modelos de doença periodontal experimental.[86,175,176]

Oxaprozina. O uso da oxaprozina atualmente está aprovado apenas para tratamento da artrite reumatoide e da osteoartrite. Com uma meia-vida de aproximadamente 50 horas, é tipicamente administrada em dose única diária. Contrastando com outros membros da classe dos derivados do ácido propiônico, a oxaprozina produz significativa incidência de fotossensibilidade, manifes-

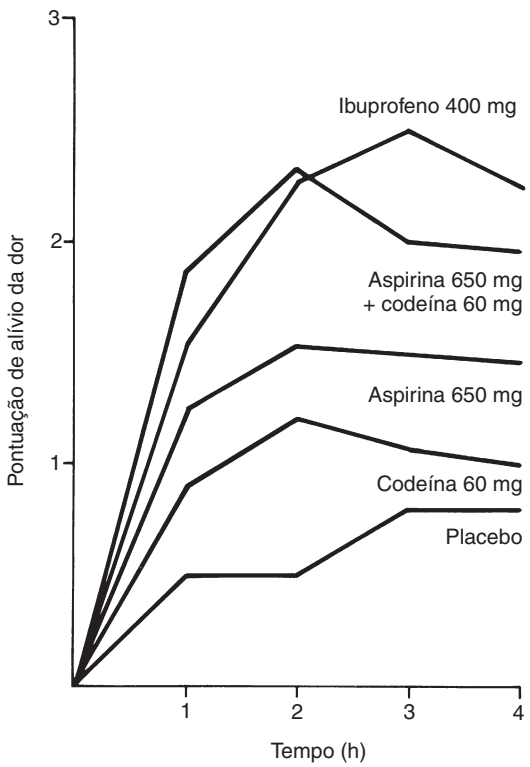


FIGURA **21-10** Curvas tempo-efeito para placebo, codeína, aspirina, aspirina + codeína, e ibuprofeno. As pontuações médias de alívio da dor são representadas contra tempo expresso em horas. (Adaptado de Cooper SA, Engel L, Ladov M, et al.: Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination, *Pharmacotherapy* 2:162-167, 1982.)

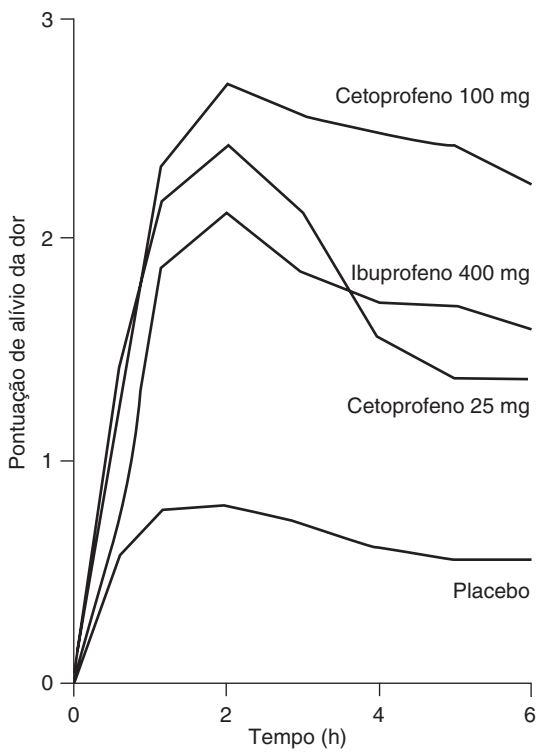


FIGURA **21-11** Curvas tempo-efeito para placebo, cetoprofeno e ibuprofeno. As pontuações médias de alívio da dor são representadas contra tempo expresso em horas. (Adaptado de Cooper SA, Berrie R, Cohn P: Analgesic efficacy of ketoprofen 25 and 100 mg compared to ibuprofen 400 mg, *Clin Pharmacol Ther* 39:187, 1986.)

tada sob a forma de erupções vesiculares na pele exposta ao sol. Similarmente aos demais AINEs, a oxaprozina está associada a aumento do tempo de sangramento que, em função de sua prolongada meia-vida, pode persistir por mais de 8 dias após a administração da última dose.

Efeitos Adversos. Apesar de alguns derivados de ácido propiônico promoverem menor incidência de efeitos colaterais que a aspirina, vários distúrbios GI podem ocorrer (dor epigástrica, náusea, vômitos, sangramento gástrico e constipação ou diarreia), e esses fármacos devem ser utilizados com cautela por pacientes que apresentem histórico de úlceras pépticas ou duodenais. A administração de doses elevadas por tempo prolongado no tratamento de condições artríticas tem probabilidade bem maior de causar efeitos adversos graves em comparação com a administração a curto prazo, para alívio da dor aguda. Meta-análises de uso sem receita de ibuprofeno (800 a 1.200 mg/dia) ou naproxeno sódico (440 a 880 mg/dia) durante períodos de 10 dias ou menos revelaram um padrão de efeitos colaterais não pior que o de placebo.[9,89] Entretanto, os derivados do ácido propiônico podem causar lesões na mucosa gástrica por supressão da atividade COX-1 e diminuição da citoproteção conferida pela PGI_2 e PGE_2.

Os efeitos centrais podem incluir cefaleias, tontura, sonolência, vertigem e distúrbios visuais e auditivos, como zumbido. É comum o aparecimento de erupções cutâneas e também há relatos de reações alérgicas imediatas. Todos os AINEs podem provocar reações anafilactoides em pacientes intolerantes à aspirina (*i.e.*, pacientes suscetíveis a asma induzida por aspirina). Esses agentes diminuem a agregação e aderência plaquetárias e aumentam o tempo de sangramento, embora menos intensamente que a aspirina; seu uso deve ser evitado por pacientes que apresentam distúrbios da coagulação, e exige cautela quando se trata de pacientes sob tratamento com anticoagulantes. Esses fármacos podem promover retenção de Na^+ e seu uso pode levar à formação de edema em indivíduos suscetíveis. Caso sejam administrados por mais de 1 semana, podem interferir nos efeitos anti-hipertensivos de bloqueadores β-adrenérgicos, inibidores de ECA e diuréticos.[88] Em pacientes idosos, especialmente durante terapia prolongada, pode ser necessário reduzir em 50% a posologia dos AINEs derivados do ácido propiônico.

Relatos epidemiológicos mais recentes indicaram um risco aumentado de sangramentos GI quando esses fármacos e outros AINEs são administrados concomitantemente com antidepressivos da classe dos inibidores seletivos da recaptura de serotonina (ISRS), tais como fluoxetina (Daforin®, Psiquial®, Prozac®, outros) e paroxetina (Aropax®, Paxil®, Pondera®, outros).[82] Os ISRS parecem bloquear a recaptura da serotonina em plaquetas do mesmo modo que o fazem em neurônios do SNC[140]; isso reduz a capacidade das plaquetas de armazenar serotonina. Similarmente à TXA_2 (produto do metabolismo do ácido araquidônico pela COX-1), a serotonina estimula a agregação plaquetária. A ingestão combinada de ISRS e AINEs pode resultar em efeito antiplaquetário aditivo ou supra-aditivo.

Outro aspecto de preocupação mais recente deve-se ao relato sobre a capacidade de AINEs como o ibuprofeno inibirem os efeitos antiplaquetários e cardioprotetores da aspirina em baixas doses.[23] Como o ibuprofeno e outros AINEs são inibidores reversíveis da COX e a aspirina é rapidamente metabolizada a salicilato, que é igualmente um inibidor reversível de COX, a competição entre AINEs e aspirina pela ligação ao sítio na COX-1 pode inibir os efeitos antiplaquetários da aspirina em determinadas condições. Em um protocolo experimental simulando o uso típico da aspirina como cardioprotetor (*i.e.*, um paciente que já toma uma dose baixa de aspirina e então passa a receber 400 mg de ibuprofeno três vezes ao dia durante um período ≤1 semana), não houve diminuição da atividade antiplaquetária da aspirina, indicando que o uso do ibuprofeno em curto prazo é aceitável para esses pacientes.[37]

Derivados indol e indeno

Os derivados indólicos e seus íntimos correlatos indênicos incluem vários fármacos úteis para o tratamento de doenças inflamatórias agudas e crônicas.

Indometacina. A indometacina é um ácido indolacético metilado com potentes propriedades anti-inflamatórias. Sua estrutura química está representada na Figura 21-12. A indometacina é um potente inibidor da COX (Tabela 21-2), e anti-inflamatório mais potente *in vivo* do que a aspirina. Similarmente aos salicilatos, interfere em numerosos eventos bioquímicos e celulares que podem estar envolvidos no processo inflamatório; alguns desses eventos podem ou não ser mediados por PGs.

Clinicamente, a indometacina produz efeito antipirético e analgésico, sendo estes últimos mais notáveis quando a dor está associada a uma condição inflamatória. Devido ao potencial de toxicidade, contudo, a indometacina não deve ser utilizada como antipirético ou analgésico simples. Uma exceção é seu uso como antipirético na doença de Hodgkin. O uso da indometacina é reservado para casos de artrite reumatoide, espondilite anquilosante e osteoartrite, em que fármacos menos perigosos são ineficazes ou não tolerados. A indometacina também tem sido utilizada como agente anti-inflamatório em curto prazo no tratamento de bursite, tendinite e crises agudas de artrite gotosa. O fármaco é ocasionalmente administrado como tocolítico (para interromper o parto prematuro) e para promover fechamento de um duto arterioso persistente. O mecanismo envolvido em ambos os casos é a inibição da produção de PGs. Não há indicações para uso odontológico da indometacina.

A indometacina é bem absorvida no trato GI e o pico das concentrações plasmáticas é alcançado em 1 a 2 horas. O fármaco liga-se amplamente a proteínas plasmáticas. Após administração de uma dose única, a maior parte do fármaco é eliminada na urina sob a forma de diversos metabólitos nas 24 horas seguintes. Sua meia-vida plasmática é de aproximadamente 2,5 horas.

A terapia com indometacina comumente produz efeitos adversos. Com frequência ocorrem distúrbios GI, como dor epigástrica, náusea e diarreia. O fármaco pode igualmente causar perfuração do esôfago, estômago e duodeno, e a consequente hemorragia pode ser fatal. O fármaco está contraindicado para pacientes que apresentem lesões GI ativas ou história de tais lesões. Observam-se também efeitos centrais, incluindo cefaleia intensa e confusão; é possível a ocorrência de manifestações psicóticas. Além das reações dermatológicas e alérgicas, também foram descritas leucopenia, anemia aplástica, trombocitopenia e hepatite; algumas dessas reações mostraram-se igualmente fatais. A indometacina tem o potencial de interagir com muitos fármacos. A administração simultânea de indometacina e anticoagulantes orais pode ser prejudicial.

Etodolaco. O AINE etodolaco (Fig. 21-12) teve seu uso aprovado nos Estados Unidos para tratamento da dor aguda e controle dos sinais e sintomas da artrite reumatoide e da osteoartrite. Embora classificado como AINE não seletivo, o etodolaco é aparentemente três vezes mais seletivo para a isoenzima induzível COX-2 que para a isoenzima constitutiva COX-1 (Fig. 21-6).[67,128,172] Considera-se que essa atividade relativa explica a menor incidência de efeitos colaterais GI e ulceração observadas com seu uso prolongado, em comparação com outros AINEs não seletivos.[118]

Os picos de concentração plasmática são alcançados em 1-2 horas após a administração oral. Com meia-vida plasmática de aproximadamente 7 horas, o etodolaco é administrado em doses de 200 a 400 mg a cada 6 a 8 horas para alívio da dor. A dose diária não deve exceder 1.200 mg. O etodolaco tem sido estudado em casos de dor odontológica pós-cirúrgica. A analgesia tem início em aproximadamente 30 minutos após a administração oral, apresentando uma duração de 4 a 6 horas.[64,79] Em pacientes que apresentam dor odontológica pós-traumática, 200 mg de etodolaco fornecem um pico de analgesia comparável com o produzido por 650 mg de aspirina, todavia com maior duração. Em metade dos pacientes, doses de 400 mg geralmente produzem alívio com 5 a 6 horas de duração, antes de haver necessidade de repetir a medicação. Para o tratamento de condições artríticas está disponível uma formulação de etodolaco de liberação prolongada, que pode ser administrada uma vez ao dia. Contudo, o início lento do efeito inviabiliza seu uso no tratamento da dor pós-cirúrgica aguda.[79]

Sulindaco. Trata-se de um derivado indeno, sendo também um sulfóxido (Fig. 21-12). O sulindaco é um pró-fármaco que precisa

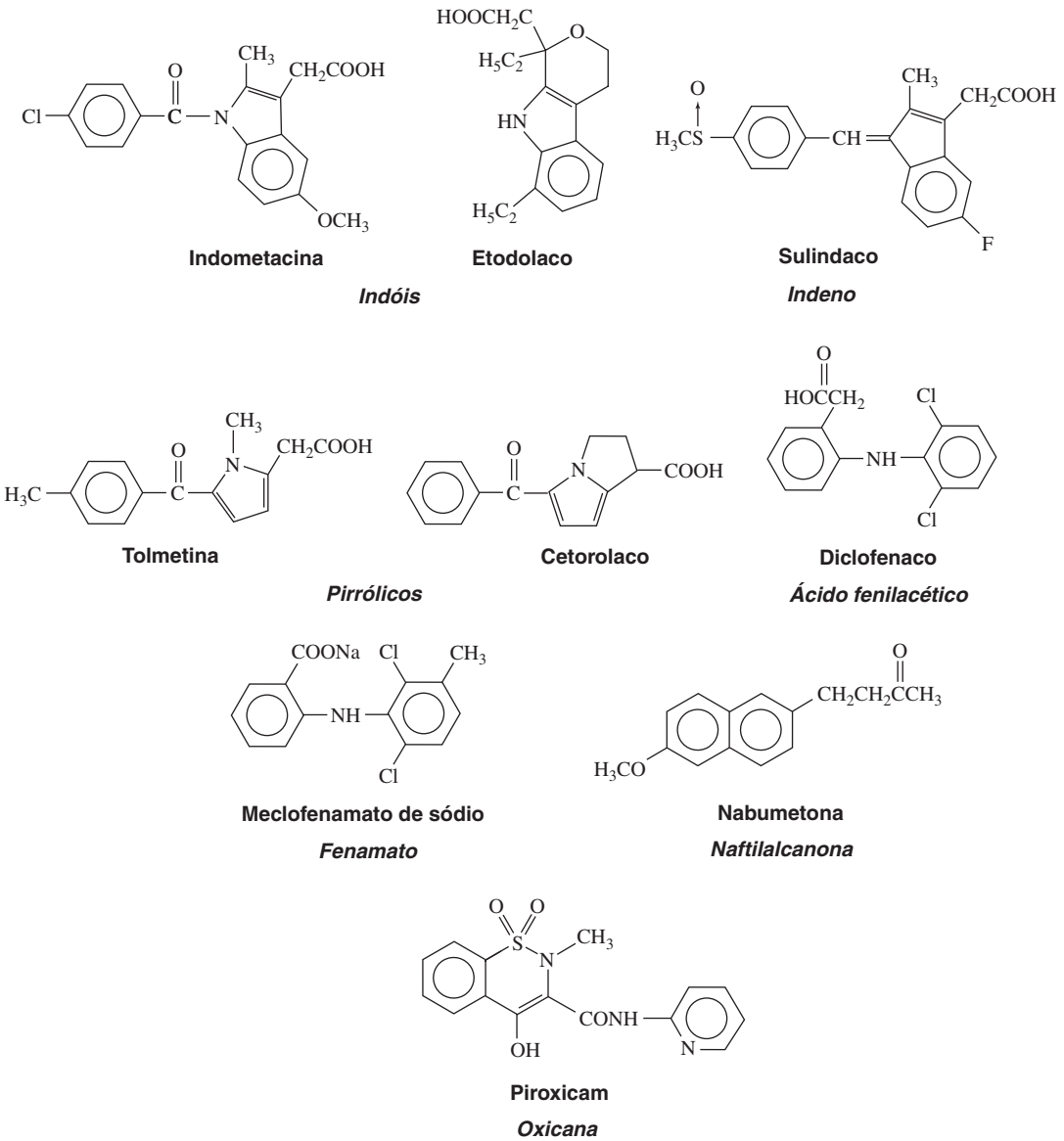


FIGURA **21-12** Fórmulas estruturais de vários derivados ácidos arilalcanoicos e heteroarilalcanoicos. As categorias químicas estão indicadas *em itálico.*

ser reduzido ao sulfeto para tornar-se um AINE ativo. A concentração plasmática máxima é atingida em aproximadamente 2 horas. O sulfeto de sulindaco apresenta a prolongada meia-vida de cerca de 15 horas, provavelmente como resultado de sua passagem pela circulação êntero-hepática. O extensivo metabolismo dá origem a uma sulfona e vários conjugados. O sulindaco é utilizado no tratamento de artrite reumatoide e outras doenças inflamatórias, sendo ocasionalmente prescrito como tocolítico e para o tratamento de casos agudos de gota.

Derivados pirrólicos

Os ácidos pirrolacéticos são a tolmetina e o cetorolaco. Apesar de a tolmetina não ser empregada na clínica odontológica, o cetorolaco é utilizado por causa de sua preparação para uso parenteral.

Tolmetina. A tolmetina, cuja estrutura é mostrada na Figura 21-12, apresenta propriedades anti-inflamatórias, antipiréticas e analgésicas e é utilizada no tratamento de várias doenças inflamatórias. A tolmetina possui propriedades farmacológicas similares às de outros AINEs (boa absorção a partir do trato GI, ampla ligação a proteínas plasmáticas e metabolismo extenso). Após administração oral os picos de concentração plasmática são atingidos em aproximadamente 20 minutos a 1 hora. Sua meia-vida é de aproximadamente 5 horas.

Cetorolaco. O cetorolaco (Fig. 21-12) foi o primeiro AINE injetável aprovado nos Estados Unidos. Também está disponível em comprimidos para uso oral, contudo somente após aplicação de uma dose inicial por via intramuscular ou intravenosa. Recomenda-se que a duração total da terapia com cetorolaco não exceda 5 dias. Essas limitações devem-se à elevada incidência de ulcerações e complicações hemorrágicas GI decorrentes do uso desse fármaco, em comparação com outros AINEs. A maior toxicidade do cetorolaco é provavelmente devida a sua seletividade de mais de 400 vezes pela inibição de COX-1 com relação à COX-2 (Fig. 21-6). Embora esse fármaco seja comercializado na forma de mistura racêmica, somente o enantiômero S é ativo como analgésico.

A forma injetável de cetorolaco possui importante aplicação no controle da dor pós-operatória em pacientes impossibilitados de ingerir analgésicos orais, ou em casos de dor intensa nos quais os opioides estejam contraindicados. Triagens clínicas têm demonstrado que, em algumas circunstâncias, a administração parenteral de cetorolaco é tão eficaz quanto a aplicação de doses padrão de morfina ou petidina por via intramuscular, apresenta maior

duração e menos efeitos adversos.[178] Em pacientes com dor pós-operatória de grau moderado a grave, 30 mg de cetorolaco por via intramuscular são comparáveis com 12 mg de morfina, e iguais ou superiores a 100 mg de petidina.[63,122,179]

As formulações oral e intramuscular são bem absorvidas. Similarmente a outros AINEs, o cetorolaco também liga-se intensamente (cerca de 99%) a proteínas plasmáticas. Estima-se que sejam necessárias concentrações plasmáticas de 0,3 μg/mL para obtenção de uma analgesia eficaz; quando as concentrações plasmáticas excedem 5 μg/mL, os efeitos colaterais são frequentes. O início da analgesia, após a administração por via parenteral de cetorolaco, é semelhante ao obtido com opioides injetáveis. Os isômeros S e R possuem meias-vidas aproximadas de 2,5 e 5 horas respectivamente, e são amplamente metabolizados a produtos oxidados e conjugados.

Recomenda-se a administração de doses iniciais de 30 a 60 mg de cetorolaco por via intramuscular, seguidas de 15 a 30 mg a cada 6 horas, tal que a dose diária máxima não ultrapasse 120 mg. A dose intravenosa inicial é de 15 a 30 mg. Recomenda-se administrar as doses orais a intervalos de 4 até 6 horas. O cetorolaco oral (10 mg) também foi avaliado no tratamento da dor odontológica pós-operatória e mostrou eficácia superior a 650 mg de aspirina, 600 mg de paracetamol e combinações de 600 mg de paracetamol/60 mg de codeína ou 1.000 mg de paracetamol/10 mg de hidrocodona; também apresentou eficácia pelo menos equivalente a 400 mg de ibuprofeno.[58,61]

Estudos clínicos têm demonstrado que o cetorolaco não produz vários dos efeitos adversos comumente associados ao uso de analgésicos opioides. Não há depressão das funções respiratória e cardiovascular, enquanto a constipação e a tontura são menos intensas do que se observa com doses equivalentes de opioides. Como ocorre com outros AINEs, não há desenvolvimento de dependência física ou tolerância. Os efeitos adversos mais comuns decorrentes da administração de cetorolaco são tontura, dispepsia, dor GI e náusea. Úlceras pépticas e sangramento GI têm sido observados após a ingestão de cetorolaco oral. Esse fármaco também está associado a toxicidade renal. O uso pré-cirúrgico de cetorolaco é contraindicado devido ao seu intenso efeito antiplaquetário, que pode resultar em aumento do sangramento intraoperatório, refletindo sua potente atividade bloqueadora de COX-1. Em problemas oftálmicos o cetorolaco é instilado na forma de colírio para tratamento da irritação ocular associada a conjuntivite alérgica sazonal.

Diclofenaco. O diclofenaco é um derivado do ácido fenilacético (Fig. 21-12), cujas propriedades farmacocinéticas e mecanismo de ação são semelhantes aos de outros AINEs. Embora seja similar ao etodolaco, apresenta seletividade duas a três vezes maior para COX-2 do que para COX-1, o que provavelmente explica sua relativa ineficácia em inibir a agregação plaquetária. Esse fármaco sofre significativo metabolismo de primeira passagem no fígado e, além de inibir a COX, também pode reduzir a concentração de ácido araquidônico em algumas células inflamatórias.[21] O diclofenaco atinge picos de concentração plasmática em 2 a 3 horas após a administração oral, e sua meia-vida é de 1 a 2 horas. O fármaco é utilizado no tratamento de condições inflamatórias, dor e dismenorreia. A uma dose de 50 a 100 mg, apresenta comprovada eficácia no alívio da dor consequente à avulsão do terceiro molar.[20,74] Uma formulação potássica solúvel desse fármaco também tem sido investigada quanto ao uso no tratamento de várias condições dolorosas.[78] O diclofenaco também está disponível para uso tópico, em formas de gel e adesivos, para tratamento de dores articulares e musculares localizadas, e também sob a forma de colírio empregado no tratamento da inflamação ocular.

Os efeitos adversos são semelhantes aos produzidos por outros AINEs; entretanto, a elevação da concentração de enzimas hepáticas no plasma é mais frequente e indica maior probabilidade de haver efeitos hepatotóxicos. Numa tentativa de reduzir o potencial ulcerogênico da terapia prolongada com diclofenaco, foi desenvolvida uma formulação de diclofenaco combinado ao misoprostol, um análogo de PGs. Um estudo conduzido ao longo de 6 meses sobre o uso prolongado de AINEs demonstrou que o misoprostol reduziu em 40% a incidência de complicações GI graves induzidas pelo fármaco.[144] O misoprostol é abortivo e deve ser utilizado com extrema cautela para mulheres que possam engravidar. O leitor deve ler, no Capítulo 33, uma discussão completa sobre o misoprostol e outros fármacos de ação no trato GI.

Fenamatos

Os fenamatos são um grupo de fármacos aspirina-símiles, derivados do ácido N-fenilantranílico. A estrutura do meclofenamato de sódio está representada na Figura 21-12. O ácido mefenâmico é outro membro desse grupo, cujo uso foi aprovado nos Estados Unidos. O ácido mefenâmico é indicado para alívio da dor moderada (a terapia não deve durar mais que 1 semana) e da dismenorreia primária, enquanto o meclofenamato é indicado para dores de grau suave a moderado, dismenorreia e artrite. As meias-vidas plasmáticas variam de 2 a 4 horas. O meclofenamato possui um metabólito ativo cuja meia-vida é de 15 horas.

O ácido mefenâmico inibe a síntese e a atividade de PGs. Doses de 250 a 500 mg apresentam propriedades analgésicas comparáveis com as da aspirina. Entretanto, sua eficácia é superior à da aspirina no tratamento da dismenorreia intensa. O potencial para produzir discrasias sanguíneas graves e efeitos colaterais GI (dispepsia, diarreia) faz com que o ácido mefenâmico deva ser usado apenas de modo intermitente e durante curto período.

O meclofenamato tem sido extensivamente estudado como analgésico oral no controle em curto prazo da dor odontológica pós-cirúrgica aguda. Em três estudos odontológicos independentes, observou-se que 100 mg de meclofenamato foram mais eficazes que 650 mg de aspirina ou que 600 mg de paracetamol combinados com 60 mg de codeína, apresentando eficiência equivalente à de 400 mg de ibuprofeno.[32,45,76] Mesmo o uso clínico de curta duração do meclofenamato e do ácido mefenâmico pode ser restrito, contudo, dada a elevada incidência (25%) de distúrbios GI que vão desde dor gástrica até diarreia. Dois estudos sobre dor odontológica demonstraram que esses fármacos produzem cólicas gástricas e diarreia após administração durante 1 semana ou menos.[33,76] Além disso, os fenamatos apresentam efeitos adversos típicos de outros AINEs (zumbido, sangramento gástrico e comprometimento da função plaquetária). Foram registrados casos mais graves de toxicidade em forma de anomalias funcionais renais e hepáticas, anemia hemolítica e inflamação intestinal.

Oxicanas

O piroxicam (Fig. 21-12), primeiro membro da classe relativamente nova de AINEs conhecida como oxicanas a ser comercializado nos Estados Unidos, teve seu uso aprovado para tratamento da artrite reumatoide e da osteoartrite. Embora também utilizado no tratamento da dor e da dismenorreia, o lento início de sua ação analgésica inviabiliza seu uso rotineiro no tratamento da dor odontológica pós-operatória. Similarmente a outros AINEs, o piroxicam inibe a agregação plaquetária e promove sangramento GI. Todos esses efeitos são atribuídos à inibição da COX-1.

O piroxicam é pelo menos tão eficaz quanto a aspirina no tratamento da artrite reumatoide, e aparentemente é mais bem tolerado. Sua principal vantagem é de natureza farmacocinética. O piroxicam é bem absorvido e o pico das concentrações plasmáticas é alcançado em 3 a 5 horas após a administração. O fármaco liga-se intensamente a proteínas plasmáticas, sofre considerável recirculação êntero-hepática e é finalmente eliminado pela urina após extensa metabolização. A meia-vida plasmática média do piroxicam é de 50 horas. Essa lenta taxa de eliminação possibilita a administração de uma única dose diária e isso representa uma vantagem para qualquer fármaco que deva ser consumido por tempo prolongado. Por outro lado, após o início da terapia as concentrações terapêuticas só são plenamente atingidas em cerca de 2 semanas.

Os efeitos colaterais produzidos pelo piroxicam assemelham-se aos de outros AINEs. Além do desconforto GI e da possibilidade de ulcerações e hemorragia, pode haver edema periférico e dano renal. Similarmente a outros AINEs, esse fármaco não deve ser administrado a pacientes suscetíveis a broncospasmo induzido por aspirina.

O meloxicam, um congênere do piroxicam, é o mais novo derivado oxicana aprovado para uso nos Estados Unidos. De modo

semelhante ao etodolaco, o meloxicam é um fraco bloqueador preferencial de COX-2,[52] pela qual apresenta uma seletividade aproximadamente duas vezes maior em relação à COX-1 em sistemas de ensaio com sangue total (Fig. 21-6).[128] Seu uso atualmente está aprovado pelo FDA para o tratamento de osteoartrite, contudo seu início de ação demasiado lento não é conveniente para o tratamento da dor odontológica pós-cirúrgica aguda. Estudos clínicos sobre osteoartrite e artrite reumatoide demonstraram que doses de 7,5 a 15 mg de meloxicam/dia mostram eficácia anti-inflamatória equivalente a de 100 mg/dia de diclofenaco, 750 mg/dia de naproxeno, ou 20 mg/dia de piroxicam. Além disso, o meloxicam parece causar menor incidência de toxicidade GI grave em comparação com outros AINEs, provavelmente como resultado de sua atividade relativamente discreta sobre a COX-1.[72] Contudo, ulceração e sangramentos GI ainda podem ocorrer.

A meia-vida de eliminação do meloxicam de 15 a 20 horas permite que o fármaco seja administrado uma vez ao dia. A principal via de metabolização do meloxicam são as enzimas hepáticas CYP2C9. Existe a possibilidade teórica de que inibidores destas enzimas (p. ex., metronidazol, fluconazol) provoquem acúmulo de meloxicam no sangue.

Nabumetona

A nabumetona (Fig. 21-12) é um pró-fármaco que é convertido *in vivo* em um metabólito naftilalcanona ativo — o ácido 6-metoxi-2-naftilacético (6MNA). A meia-vida do metabólito ativo é de aproximadamente 24 horas. Tendo em vista que os registros clínicos originalmente sugeriram que a nabumetona produz menos toxicidade GI que as doses anti-inflamatórias de aspirina, naproxeno ou indometacina, pensou-se que se tratava de um inibidor seletivo de COX-2. Contudo, pesquisas mais recentes revelaram que o 6MNA é, na verdade, um bloqueador de COX-1 três a cinco vezes mais potente do que de COX-2.[128,172] Doses terapêuticas de nabumetona podem levar à manifestação de efeitos do bloqueio de COX-1, incluindo ulceração GI e inibição da agregação plaquetária. Esse fármaco é indicado no tratamento de sinais e sintomas de osteoartrite e artrite reumatoide.

Pirazolônicos

A fenilbutazona é um congênere dos pirazolônicos antipirina, aminopirina e dipirona. Estes últimos eram utilizados historicamente como fármacos analgésicos, antipiréticos e anti-inflamatórios, porém sua toxicidade e a introdução da fenilbutazona em 1948 levaram ao abandono de seu uso (exceto a antipirina como analgésico tópico em otalgias). Mais recentemente, a fenilbutazona também foi retirada de circulação voluntariamente por seu fabricante em função das reações adversas bem documentadas, graves e às vezes fatais, e também pela disponibilidade de AINEs alternativos.[vi] Dentre tais efeitos colaterais, os mais graves são a depressão da medula óssea, que conduz a agranulocitose, trombocitopenia, leucopenia ou anemia aplástica. Discrasias sanguíneas são mais frequentes na terapia com doses elevadas e podem manifestar-se inicialmente como febre, estomatite e dor de garganta. Distúrbios GI associados à inibição da COX-1 são comuns e variam desde irritação da mucosa até franca ulceração e hemorragia.

Outras reações adversas incluem erupções cutâneas, hepatite, icterícia, púrpura e hematúria. A fenilbutazona causa retenção de Na^+ nos rins; o edema resultante pode ser significativo em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou hipertensão. A fenilbutazona é um bom candidato a interações medicamentosas, devido a sua tendência em promover sangramento e distúrbios GI. Sabe-se também que esse fármaco inibe a atividade de enzimas hepáticas microssômicas. A fenilbutazona é ainda amplamente utilizado como agente anti-inflamatório em medicina veterinária.

Inibidores Seletivos de Cicloxigenase-2

A introdução no mercado americano dos fármacos celecoxibe, rofecoxibe e valdecoxibe foi inicialmente considerada um grande avanço na terapia com AINEs, uma vez que tais fármacos são inibidores altamente seletivos da isoforma induzível COX-2, ao mesmo tempo em que preservam a atividade da isoforma constitutiva COX-1. Contrastando com os inibidores preferenciais ou semisseletivos de COX-2, tais como etodolaco, diclofenaco e meloxicam, cuja seletividade pela COX-2 não ultrapassa duas a três vezes, o celecoxibe, o valdecoxibe e o rofecoxibe exibem uma seletividade situada em torno de 8 a 35 vezes em ensaios com sangue total (Fig. 21-6).[77,128] Dois outros membros dessa classe de fármacos, cujo uso jamais foi aprovado nos Estados Unidos — etoricoxibe e lumiracoxibe — apresentam uma seletividade pela COX-2 que foi registrada na faixa de 100 a 200 vezes.[77]

Em estudos de avaliação da segurança de longo prazo em paciente artríticos, a seletividade destes assim chamados "coxibes" promoveu uma redução aproximada de 50 a 60% da ocorrência de complicações GI graves — incluindo úlceras sintomáticas e complicações GI como sangramentos, perfurações e obstruções — em comparação com o uso dos AINEs padrão (p. ex., ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco).[16,137,143] Essa redução representou uma economia potencial importante dos custos associados à saúde, uma vez que os registros indicam que as úlceras gastroduodenais de importância clínica acometem 6% dos pacientes submetidos a terapia prolongada com AINEs, resultando anualmente em mais de 100.000 hospitalizações e 16.000 mortes.[146] Entretanto, o uso de AINEs em curto prazo para tratamento da dor odontológica aguda pós-cirúrgica é tipicamente estimado em poucos dias[33,76,81], estando raramente associado a efeitos colaterais GI graves, de modo que a vantagem da segurança proporcionada pelos inibidores de COX-2 altamente seletivos seria, na melhor das hipóteses, duvidosa nessa população de pacientes. A ampla divulgação do aumento de risco cardiovascular (IM e acidente vascular cerebral) em pacientes submetidos ao uso prolongado (18 meses) de rofecoxibe e nos pacientes mais "frágeis", que passaram por cirurgia de revascularização do miocárdio e usaram valdecoxibe somente por 10 dias, levou à retirada desses fármacos do mercado mundial.[19,119]

Celecoxibe

Com a retirada do rofecoxibe e do valdecoxibe do mercado, o celecoxibe é atualmente o único inibidor altamente seletivo de COX-2 aprovado para uso pelo FDA disponível nos Estados Unidos. O celecoxibe (Fig. 21-13) é um novo pirazol com substituição diaril que apresenta um grupo sulfonamida. Sua seletividade pela COX-2 em ensaios com sangue total é de quase oito vezes. Esse fármaco liga-se intensamente a proteínas plasmáticas (aproximadamente 97%) e apresenta meia-vida plasmática de 10 a 12 horas. Seu metabolismo é mediado principalmente pela CYP2C9 e resulta na produção de três metabólitos inativos: um álcool primário, o ácido carboxílico correspondente e seu metabólito glicuronídeo. Em ensaios aleatórios conduzidos com pacientes portadores de artrite reumatoide e osteoartrite, as respostas terapêuticas observadas com o uso de celecoxibe foram equivalentes àquelas produzidas por AINEs não seletivos ou AINEs preferenciais de COX-2, incluindo naproxeno, ibuprofeno e diclofenaco.[50,136,145]

A dose de celecoxibe recomendada para condições artríticas é de 100 a 200 mg/dia. Contrastando com os resultados obtidos nos estudos sobre artrite, uma dose de 200 mg de celecoxibe mostrou-se inferior a 400 mg de ibuprofeno em termos de início da analgesia e picos de efeito em pacientes com dor odontológica pós-cirúrgica aguda.[108] Uma dose inicial de ataque de 400 mg (seguida da administração de 200 mg a cada 12 horas) proporciona um início mais rápido da analgesia, bem como picos de efeito maiores, e é considerada como sendo o protocolo posológico a ser recomendado em casos de dor pós-cirúrgica aguda.[24] Uma dose de 400 mg de celecoxibe apresenta efeito de duração maior que a mesma dose de ibuprofeno, mas o início da analgesia continua sendo mais lento.

Uma indicação adicional para o uso de celecoxibe, recomendada pelo FDA, é na redução do número de pólipos adenomatosos colorretais em pacientes com polipose adenomatosa familiar. Trata-se de uma condição genética em que mais de 90% dos indivíduos afetados desenvolvem câncer colorretal. Uma dose de

[vi]Nota da Revisão Científica: No Brasil existem atualmente pelo menos duas preparações contendo fenilbutazona; as preparações com dipirona (em forma isolada ou em associações) são mais de 50. A aminopirina e a antipirina estão fora do mercado brasileiro há muitos anos.

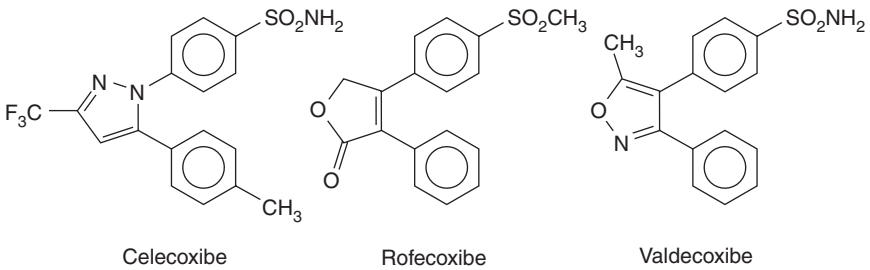


FIGURA **21-13** Fórmulas estruturais de inibidores seletivos de ciclooxigenase-2.

400 mg de celecoxibe duas vezes ao dia, que é a dose recomendada para essa indicação, reduziu o número de pólipos em aproximadamente 25% após 6 meses de terapia.[154] Sabe-se que a COX-2 está superexpressa em adenomas colorretais e adenocarcinomas humanos[48] e, assim, a capacidade do celecoxibe de inibir essa enzima provavelmente explica sua utilidade nessa condição. Em um grande ensaio realizado entre pacientes na faixa etária de 60 anos que apresentavam elevada formação de pólipos, com metade desses indivíduos apresentando doença cardiovascular ou fatores de risco relacionados (angina, IM prévio, hipertensão ou padrão lipídico insatisfatório), doses de 200 mg e 400 mg de celecoxibe duas vezes ao dia aumentaram o risco de um evento cardiovascular grave (IM, AVC ou insuficiência cardíaca) em 2,5 e 3,4 vezes, respectivamente, em comparação com placebo, após 36 meses de tratamento.[151]

A maior segurança GI proporcionada pelo celecoxibe na administração prolongada deve ser confrontada com o aumento do risco cardiovascular igualmente constatado com o uso prolongado de doses elevadas. Em um estudo importante sobre o celecoxibe, a administração de 400 mg do fármaco duas vezes ao dia (que é o dobro do máximo aprovado para a dose antiartrítica) resultou numa redução de 50% da ocorrência de ulcerações, perfurações e sangramentos GI após 6 meses de tratamento, comparado com o uso de elevadas doses terapêuticas de ibuprofeno ou diclofenaco.[143] Tendo em vista que o celecoxibe é um inibidor seletivo de COX-2, seu efeito sobre a COX-1 é menor e não inibe a agregação plaquetária nem aumenta o tempo de sangramento, o que pode aumentar ainda mais a segurança de seu uso prolongado em termos de efeitos GI.[99] Por outro lado, muitos pacientes com artrite também requerem doses cardioprotetoras de aspirina. Esses pacientes devem ser advertidos de que precisam manter sua terapia com baixas doses de aspirina além da terapia antiartrítica com inibidor de COX-2. A administração concomitante de baixas doses de aspirina aparentemente diminui em grande parte (e talvez até anule) o efeito do celecoxibe e outros inibidores de COX-2 altamente seletivos em poupar o GI.[137,143]

Apesar da seletividade do celecoxibe pela COX-2, os pacientes ainda devem estar alerta sobre o potencial que esse fármaco apresenta de causar grave toxicidade GI. Como a COX-2 exerce papel constitutivo normal nos rins (Fig. 21-3), o celecoxibe e outros inibidores de COX-2 podem provocar toxicidade renal, incluindo retenção de Na^+ e água, hipertensão e insuficiência renal aguda. De modo semelhante a outros AINEs, o celecoxibe pode interferir nos efeitos anti-hipertensivos de inibidores de ECA, diuréticos e bloqueadores β-adrenérgicos. Em pacientes que apresentam intolerância à aspirina, o uso de inibidores de COX-2 pode precipitar reações asmáticas ou de tipo alérgico com potencial risco de morte. Dado que o celecoxibe é uma sulfonamida, os pacientes que apresentam documentada alergia a outras sulfonamidas (incluindo diuréticos tiazídicos) devem evitar o uso desse fármaco. As interações medicamentosas envolvendo o celecoxibe assemelham-se às interações que ocorrem com a aspirina e outros AINEs. Assim como se observa no tratamento com outros AINEs, têm sido relatados episódios de sangramento significativos em pacientes sob uso de varfarina e que foram tratados subsequentemente com celecoxibe.[11] Fármacos inibidores de CYP2C9 como o fluconazol e o metronidazol podem aumentar significativamente as concentrações sanguíneas de celecoxibe.

Rofecoxibe

O rofecoxibe é uma furanona com substituição diaril (Fig. 21-13) com uma seletividade para COX-2 de aproximadamente 35 vezes em ensaios com sangue total, e foi o primeiro inibidor de COX-2 altamente seletivo a ter o uso aprovado pelo FDA para tratamento da dor aguda, além do uso mais prolongado para tratamento de artrite.[128,172] Suas propriedades farmacocinéticas, incluindo a meia-vida de eliminação de 17 horas, viabilizam sua administração por via oral uma vez ao dia. Embora exista um átomo de enxofre em sua estrutura, o rofecoxibe não é uma sulfonamida e podia ser administrado com segurança a pacientes que apresentam alergia documentada a sulfonamidas. Similarmente ao celecoxibe, o fármaco não inibe a agregação plaquetária nem interfere no efeito antiplaquetário da aspirina.[68]

O rofecoxibe foi indicado para o tratamento da osteoartrite e para o controle da dor aguda, incluindo a dismenorreia primária. A dose anti-inflamatória recomendada para esse fármaco era de 12,5 a 25 mg uma vez ao dia, enquanto a dose analgésica era de 50 mg uma vez ao dia. Em estudos realizados em larga escala sobre a osteoartrite do quadril ou joelho, o rofecoxibe mostrou ser terapeuticamente equivalente ao diclofenaco e ao ibuprofeno.[43,136]

Na dor odontológica pós-cirúrgica aguda, 50 mg de rofecoxibe revelaram-se equivalentes a 400 mg de ibuprofeno em termos de início da analgesia e picos de efeito, mas com duração de ação bem mais prolongada (24 horas para o rofecoxibe *versus* 8 horas para o ibuprofeno).[49,108,116] O rofecoxibe foi também mais eficaz que 200 mg de celecoxibe quanto ao início, duração e picos de efeito analgésico (Fig. 21-14).[108]

As principais vantagens proporcionadas pelo rofecoxibe, em termos de segurança GI, relacionavam-se com a sua capacidade de bloquear a COX-2 seletivamente. Em um importante estudo envolvendo mais de 8.000 pacientes com artrite reumatoide, a administração de uma dose equivalente ao dobro da dose máxima de rofecoxibe durante até 1 ano resultou em redução de aproximadamente 60% da ocorrência de ulcerações, perfurações, obstruções e sangramentos GI, comparado à dose-padrão de 500 mg de naproxeno duas vezes ao dia.[16] A possibilidade de aumento do risco cardiovascular com o uso prolongado de rofecoxibe (50 mg) em comparação com o naproxeno emergiu desse estudo. Tendo em vista que os pacientes com artrite reumatoide apresentam risco maior de IM em comparação com o público geral, que a idade média dos pacientes estudados era quase 60 anos, e que os pacientes que tomavam doses cardioprotetoras de aspirina foram excluídos do estudo, a incidência geral desse evento foi considerada baixa. Embora isso tenha sido observado em 0,1% dos indivíduos que tomavam naproxeno e em 0,4% daqueles que tomavam rofecoxibe, considerou-se que a maior incidência desse evento no grupo tratado com rofecoxibe refletiu, na verdade, o efeito cardioprotetor do naproxeno, e não um efeito cardiotóxico do rofecoxibe.

Demonstrou-se que o naproxeno, com sua seletividade de pelo menos 10 vezes para bloqueio de COX-1 e meia-vida relativamente longa, apresenta atividade antiplaquetária profunda, porém reversível.[93] O risco cardiovascular apresentado pelo rofecoxibe foi claramente identificado através de um ensaio controlada com placebo, realizado com 25 mg do fármaco para redução de pólipos. Nesse estudo, os pacientes tinham em média 59 anos de idade, e 28% deles foram considerados como de elevado risco

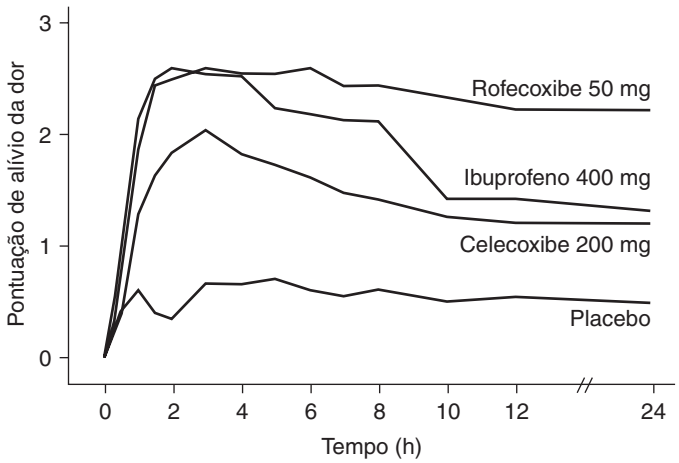


FIGURA **21-14** Curvas tempo-efeito para placebo, celecoxibe, ibuprofeno e rofecoxibe. As pontuações médias de alívio da dor estão representadas contra tempo expresso em horas. (Adaptado de Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, et al.: Comparison of rofecoxibe and celecoxibe, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial, *Clin Ther* 21:1653-1663, 1999.)

cardiovascular.[19] Durante os primeiros 18 meses de uso, os grupos foram semelhantes quanto à incidência de IM e outros eventos isquêmicos. Após 18 meses, houve um número maior de eventos no grupo tratado com rofecoxibe, e em 36 meses esse grupo apresentou uma incidência acumulada de aproximadamente 4,5%, enquanto no grupo tratado com placebo essa incidência foi de 2%. Quando esses resultados foram divulgados, o fabricante do rofecoxibe retirou voluntariamente o fármaco de circulação no mercado mundial, em setembro de 2004.

Valdecoxibe e parecoxibe

O valdecoxibe (Fig. 21-13) foi aprovado pelo FDA em 2002 para uso como agente anti-inflamatório oral e mostrou-se promissor como agente analgésico, inclusive no tratamento da dor odontológica pós-cirúrgica.[41] Esse fármaco possui uma seletividade de aproximadamente 30 vezes pela isoforma COX-2.[128] Foi realizado um estudo sobre a dor pós-cirúrgica de curta duração, envolvendo tratamento com valdecoxibe e seu pró-fármaco intravenoso — parecoxibe — de pacientes submetidos a cirurgia de revascularização do miocárdio. Os resultados obtidos revelaram que uma terapia de apenas 10 dias com valdecoxibe ou uma combinação de 3 dias de terapia com parecoxibe seguidos de 7 dias de terapia com valdecoxibe aumentaram significativamente a incidência de eventos pós-cirúrgicos cardiovasculares graves, em comparação com o grupo de pacientes submetidos à mesma cirurgia que não foram tratados com nenhum desses fármacos para controle da dor pós-cirúrgica.[119] Esses dados, complementados pela constatação de uma elevada incidência de reações cutâneas graves em pacientes sob terapia com valdecoxibe, incluindo a síndrome de Steven-Johnson, levaram à retirada do valdecoxibe do mercado em abril de 2005. O parecoxibe nunca teve seu uso aprovado pelo FDA.

Outros inibidores de COX-2

Recentemente, dois outros inibidores de COX-2 foram desenvolvidos. O primeiro membro desse grupo, o etoricoxibe, apresenta uma seletividade de 106 vezes para COX-2.[128] Embora esse fármaco esteja disponível na Europa,[vii] a aprovação de seu uso foi negada pelo FDA nos Estados Unidos em abril de 2007, por aparentemente não proporcionar benefícios significativos em termos de risco cardiovascular, em comparação com outros inibidores de COX-2 altamente seletivos retirados do mercado.

O lumiracoxibe, com uma seletividade superior a 200 vezes para COX-2,[77] apesar de aprovado na Europa, teve a aprovação de seu uso negada pelo FDA, devido aos aspectos relacionados com o risco cardiovascular. Além disso, o Canadá e a Austrália retiraram esse fármaco de circulação em virtude dos diversos casos relatados de toxicidade hepática grave, incluindo alguns relatos de insuficiência hepática que necessitaram de transplante.

[vii]Nota da Revisão Científica: O etoricoxibe também está disponível no Brasil atualmente.

Implicações para a Odontologia

O principal uso odontológico da aspirina e outros AINEs consiste no alívio da dor associada a processos patológicos (p. ex., pulpite, abcessos dentoalveolares) ou pós-operatória. Em ambas as situações, as ações anti-inflamatórias dos AINEs podem contribuir significativamente para o efeito terapêutico desejado. A aspirina em doses de 650 a 1.000 mg é um fármaco aceitável para o tratamento da dor odontológica de grau leve a moderado. Para casos de procedimentos cirúrgicos mais traumáticos, como a remoção de terceiros molares impactados, os AINEs mais modernos em doses próximas ao teto analgésico são mais eficazes e eventualmente mais bem tolerados que a aspirina. Em estudos sobre a dor odontológica pós-cirúrgica, o uso de doses de teto analgésico de AINEs, como 400 mg de ibuprofeno e 550 mg de naproxeno de sódio, apresentou eficácia no mínimo equivalente àquela conseguida com o uso de associações contendo fármacos opioides. Além disso, os AINEs produzem bem menos efeitos colaterais de sonolência, tontura, náusea e vômito que as preparações contendo opioides. A Tabela 21-6 mostra os esquemas posológicos recomendados para AINEs em casos de dor aguda de origem odontológica.

São poucas as circunstâncias em que o uso do inibidor altamente seletivo de COX-2 celecoxibe pode ser recomendado. Na maioria dos casos odontológicos, os AINEs tradicionais, como ibuprofeno ou naproxeno, são utilizados apenas por alguns dias, o que reduz a importância de qualquer benefício GI associado ao uso prolongado do celecoxibe. Além disso, esses AINEs tradicionais provavelmente são mais eficazes em termos de efeito e de custo. Uma possível exceção seria no tratamento da dor na articulação temporomandibular (ATM). Nesse caso, a duração da terapia com AINEs é estimada em semanas, e a significativa toxicidade GI apresentada por esses fármacos torna-se mais preocupante.[114] Todavia, compete aos clínicos não prescrever celecoxibe para pacientes que apresentam fatores de risco cardiovascular, incluindo histórico anterior de IM ou AVC, angina instável ou hipertensão mal controlada, com base no risco cardiovascular aumentado apresentado pelos inibidores altamente seletivos de COX-2 em geral. Além disso, ao contrário do celecoxibe, o naproxeno tem sido eficaz no tratamento da dor na ATM.[161] A ATM pode estar envolvida em doenças inflamatórias sistêmicas que podem ser tratadas com AINEs. A ATM também pode ser isoladamente afetada por processos inflamatórios agudos ou crônicos, cuja causa pode ser conhecida (p. ex., trauma, imobilização, maloclusão) ou desconhecida (p. ex., osteoartrite inespecífica). Nesses casos, o uso de AINE pode ser combinado com outras terapias, como calor, exercícios, planos de mordida e cirurgia articular.

As contraindicações ao uso de AINEs devem ser levadas em conta. Os salicilatos não devem ser administrados a crianças ou adolescentes com infecção viral manifesta ou suspeita. O efeito antiplaquetário dos AINEs, especialmente aspirina e cetorolaco, deve ser considerado se o paciente apresentar risco de anormalidades de coagulação ou estiver sob terapia anticoagulante. Diver-

TABELA **21-6**

Analgésicos não Opioides Aprovados nos Estados Unidos para Tratamento da Dor Aguda

NOME NÃO COMERCIAL (GENÉRICO)	NOME COMERCIAL (MARCA)	POSOLOGIA ANALGÉSICA*	DOSE DIÁRIA MÁXIMA*
Aspirina	AAS, Somalgin, outros	650-1.000 mg a cada 4 a 6 h	4.000 mg
Ácido acetilsalicílico	—	1.000 mg inicialmente; depois, 500 mg a cada 8 a 12 h	1.500 mg
Diflunisal[i]	Dôrico, Tylenol, outros	650 a 1.000 mg a cada 4 a 6 h	4.000 mg
Paracetamol	Advil, Motrin, outros	200 a 400 mg a cada 4 a 6 h	1.200 mg
Ibuprofeno	Naprosyn, Flanax, outros	500 mg inicialmente; depois, 250 mg a cada 6 a 8 h	1.250 mg
Naproxeno	Trandor	200 mg a cada 4 a 6 h	1.200 mg
Fenoprofeno	Bi-Profenid, Flamador, outros	25 a 75 mg a cada 6 h	300 mg
Cetoprofeno	Cataflam, Voltaren, outros	50 mg a cada 8 h	150 mg
Diclofenaco	—	50 a 100 mg a cada 6 h	400 mg
Meclofenamato[i]	Ponstan, Pontin	500 mg inicialmente; depois, 250 mg a cada 6 h	1.250 mg
Ácido mefenâmico	Flancox	200 a 400 mg a cada 6 a 8 h	1.200 mg
Etodolaco	Toradol, Toragesic	15 a 30 mg IV ou 30 a 60 mg IM inicialmente; depois, 15 a 30 mg IV ou IM a cada 6 h; 20 mg por via oral, 6 horas após a última dose parenteral, seguindo-se 10 mg a cada 4 a 6 h†	60 a 120 mg IM ou IV; 40 mg por via oral
Cetorolaco	Celebra	400 mg inicialmente; depois, 200 mg a cada 12 h	600 mg
Celecoxibe	Ponstel	500 mg inicialmente; depois 250 mg a cada 6 h	1.250 mg
Etodolac	Lodine	200-400 mg a cada 6 h	1.200 mg
Ketorolac	Toradol	15-30 mg IV ou 30-60 mg IM inicialmente; depois 15-30 mg IV ou IM a cada 6 h; 20 mg por via oral, 6 horas após a última dose paarenteral, seguindo-se 10 mg a cada 4 a 6 h†	60-120 mg IM ou IV; 40 mg por via oral
Celecoxib	Celebrex	400 inicialmente; depois 200 a cada 12 h	600 mg

*As doses são apenas para tratamento de dor aguda. Doses maiores são eventualmente utilizadas para controle de distúrbios inflamatórios.
†Terapia limitada a 5 dias.
[i]Nota da Revisão Científica: Não disponível no Brasil atualmente.
IM, intramuscular; *IV*, intravenosa.

sos AINEs antagonizam o efeito da probenecida e da sulfimpirazona. A hipersensibilidade à aspirina pode indicar riscos ao uso de AINEs em geral, incluindo os inibidores de COX-2. A eliminação do metotrexato e do lítio é reduzida pelos AINEs[82]; pode haver outras interações farmacológicas devido à capacidade dos AINEs de deslocar fármacos ligados à albumina plasmática ou de alterar as propriedades farmacocinéticas desses agentes. Os efeitos adversos comuns sobre o trato GI e o SNC devem ser considerados, especialmente quando o paciente faz uso de fármacos que apresentam sobreposição de toxicidade. Os AINEs podem bloquear os efeitos terapêuticos de vários fármacos anti-hipertensivos. Entre os agentes farmacológicos cuja ação pode ser antagonizada pelos AINEs estão os bloqueadores β-adrenérgicos, inibidores de ECA e diuréticos.

PARACETAMOL[viii]

O paracetamol (N-acetil-*p*-aminofenol) é o único derivado de anilina atualmente em uso clínico. É amplamente promovido como sendo o agente analgésico-antipirético de escolha nos casos em que a aspirina não pode ser utilizada, devido à existência de problemas gástricos ou outras contraindicações. Durante muitos anos, a fenacetina (um análogo do paracetamol) era constituinte comum de preparações analgésicas, incluindo numerosas combinações aspirina-fenacetina-cafeína. O uso da fenacetina desapareceu nos Estados Unidos depois que diversos estudos associaram a administração prolongada dessas combinações a danos renais. A fenacetina também pode provocar distúrbios no SNC (p. ex., sedação), anemia hemolítica e metemoglobinemia.

[viii]Nota da Revisão Científica: "Acetaminophen" (acetaminofeno) na literatura inglesa.

Química e Classificação

A história do paracetamol data do fim do século XIX, quando a atividade antipirética dos derivados da anilina foi descoberta e vários congêneres, incluindo o paracetamol, foram sintetizados. Dois outros derivados de anilina, a acetanilida e a fenacetina, tornaram-se populares, enquanto o paracetamol foi deixado de lado. Os químicos finalmente perceberam que o paracetamol era o metabólito ativo de ambos os fármacos (Fig. 21-15), contudo foi apenas a partir da metade do século XX que a sua comercialização teve sucesso.

Mecanismo de Ação

O paracetamol possui atividades analgésica e antipirética essencialmente equivalentes às da aspirina. Seu mecanismo de ação também parece estar associado à inibição da síntese de PGs, embora possa haver algumas diferenças quanto ao espectro de enzimas COX inibidas.[157] Foi sugerido que o paracetamol pode ser mais ativo que a aspirina como inibidor da COX no SNC e menos ativo na periferia, embora relatos mais recentes acerca de uma nova isoforma associada ao SNC em seres humanos — a *COX-3*[173] — não tenham sido confirmados em pesquisas adicionais.[77] A seletividade do paracetamol pelo SNC baseia-se amplamente nas diferenças de efeitos terapêuticos e tóxicos que apresenta com relação à aspirina, e não em evidências experimentais diretas.

Embora com relação à aspirina o paracetamol apresente efeitos anti-inflamatórios muito mais modestos, pode ser um inibidor comparativamente mais seletivo da síntese neuronal de PG. Novas evidências recentemente sugeriram a existência de um mecanismo periférico possivelmente responsável pelos efeitos analgésicos do paracetamol.[115] Os peróxidos liberados a partir de leucócitos e tecidos inflamatórios, ao se ligarem ao paracetamol, inibem sua ação, fato que pode comprometer gravemente qualquer efeito que o paracetamol possua sobre a inflamação. Outros mecanismos de

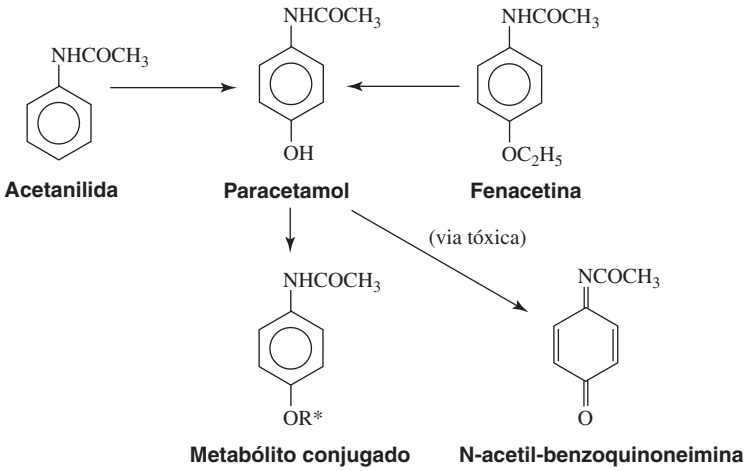


FIGURA **21-15** Estruturas e principais vias metabólicas do paracetamol, fenacetina e acetanilida, *R**, Conjugados glicuronídeo (maior) e sulfato (menor). A N-acetil-benzoquinoneimina, produzida em grandes quantidades na superdosagem de paracetamol, forma um conjugado com a glutationa que acarreta depleção desta última.

ação propostos para esse fármaco não envolvem as PGs e incluem a ativação de vias serotoninérgicas espinais, bem como a inibição da óxido nítrico sintase.[15,164]

Efeitos Farmacológicos

Comparado com a aspirina, o paracetamol exerce poucos efeitos importantes sobre órgãos e sistemas específicos. Sua potência e a eficácia como agente antipirético assemelham-se às da aspirina. Doses terapêuticas de paracetamol exercem pouco ou nenhum efeito sobre os sistemas cardiovascular e respiratório. Esse fármaco não inibe a agregação plaquetária, não causa sangramento oculto nem irritação gástrica, não afeta a eliminação de ácido úrico e também não apresenta tantas interações farmacológicas quanto a aspirina. Em caso de superdosagem, contudo, o órgão mais afetado é o fígado. Também pode haver toxicidade renal aguda. Com o uso prolongado, é possível ocorrência de nefropatia analgésica, mas o risco é baixo.

Absorção, Destino e Eliminação

O paracetamol é bem absorvido no intestino delgado após a administração por via oral. O fármaco distribui-se uniformemente pelos fluidos e tecidos orgânicos, e atravessa livremente a placenta. Sua meia-vida é de aproximadamente 2 a 4 horas, e o sítio primário de biotransformação (conjugação com ácido glicurônico) é o fígado (Fig. 21-15). Outros metabólitos menores são um conjugado com sulfato e vários metabólitos hidroxilados. Um metabólito altamente reativo e hepatotóxico, o N-acetil-*p*-benzoquinoneimina (NAPQI), usualmente é pouco importante. Contudo, em casos de superdosagem de paracetamol o acúmulo desse metabólito pode ser desastroso. A ligação do paracetamol a proteínas plasmáticas é variável, porém raramente excede 40% da concentração total do fármaco. Sua eliminação se dá através dos rins, por filtração glomerular e secreção tubular proximal ativa. Não compete pela secreção com ácidos orgânicos, como o ácido úrico e aspirina.

Usos Terapêuticos Gerais

Embora o paracetamol seja aproximadamente equipotente à aspirina como agente analgésico e antipirético, não é um fármaco anti-inflamatório, e a aspirina e outros AINEs apresentam eficácia bem superior em condições como a artrite reumatoide. O paracetamol é usualmente o fármaco de escolha em pacientes para os quais a aspirina e outros AINEs estão contraindicados. As Tabelas 21-4 e 21-5 listam alguns dos estados mórbidos e potenciais de interação medicamentosa que tornam o paracetamol mais aceitável como agente antipirético e analgésico em comparação com a aspirina e outros AINEs. Embora o paracetamol não seja utilizado na redução da inflamação em si, pode ser eficaz no tratamento da consequente dor inflamatória. Graças à baixa toxicidade de suas doses terapêuticas (≤4 g/dia), o paracetamol ainda é considerado agente de primeira linha na terapia da osteoartrite, embora os AINEs geralmente apresentem maior eficácia.[2,136] O paracetamol continua sendo o antipirético de escolha para crianças e adolescentes, em vez da aspirina, por não estar associado ao desenvolvimento da síndrome de Reye.

Usos Terapêuticos em Odontologia

A ampla publicidade em torno dos efeitos adversos da aspirina tem influenciado um número crescente de odontologistas a substituir a aspirina pelo paracetamol no tratamento da dor odontológica pós-operatória, ainda que os efeitos deste último sejam menores. Nos estudos clínicos, a aspirina e o paracetamol mostraram-se similares quanto à eficácia em aliviar a dor após a extração de terceiros molares (Fig. 21-16).[29,30]

O paracetamol apresenta uma curva dose-efeito positiva para analgesia até a dose de 1.000 mg. Com base nessa constatação, alguns clínicos passaram a recomendar o uso de 1.000 mg de paracetamol em vez da costumeira dose de 650 mg. Em contraste, os aspectos relacionados com a toxicidade hepática levam outros profissionais a restringirem o uso dessa dose maior. Para o tratamento da dor odontológica pós-cirúrgica, o paracetamol é mais frequentemente utilizado em combinação com um agente opioide analgésico (ver adiante). Diferentemente dos AINEs, o paracetamol não tem utilidade como agente analgésico preemptivo,[ix] presumivelmente por não bloquear a sensibilização das vias da dor em decorrência de lesão tecidual.

Efeitos Adversos

O potencial do paracetamol de apresentar efeitos adversos parece restringir-se aos casos de superdosagem aguda ou crônica do fármaco. Doses terapêuticas de paracetamol não provocam náusea, inibição da agregação plaquetária, prolongamento do tempo de protrombina ou os outros efeitos colaterais associados ao uso da aspirina ou outros AINEs. A alergia ao paracetamol é rara e geralmente manifesta-se como erupções cutâneas. O paracetamol raramente está associado a neutropenia, trombocitopenia e pancitopenia. Contrastando com a fenacetina, raramente produz metemoglobinemia.

A superdosagem aguda de paracetamol tem se tornado um problema graças à extensão de seu uso.[158] No ano de 1992, produtos contendo paracetamol foram responsáveis por mais de 40% de todas as vendas sem receita de fármacos analgésicos nos Estados Unidos e continuam sendo populares até hoje.[82] O paracetamol é utilizado frequentemente em tentativas de suicídio porque pode ser vendido em grande quantidade. O índice terapêutico desse fármaco é alto e estima-se que, para que ocorra hepatotoxicidade, devem ser ingeridos pelo menos 6 g dentro de um período rela-

[ix]Nota da Revisão Científica: Conceitualmente, analgesia *preemptiva* é a prevenção do desenvolvimento de sensibilização central antes de tratar a dor estabelecida. Essa estratégia profilática da dor, embora muito atraente, há muito vem sendo discutida e até hoje é questionada. Uma discussão recente pode ser vista em: Kissin I. Preemptive analgesia: problems with assessment of clinical significance. *Methods Mol Biol.* 617:475–482, 2010.

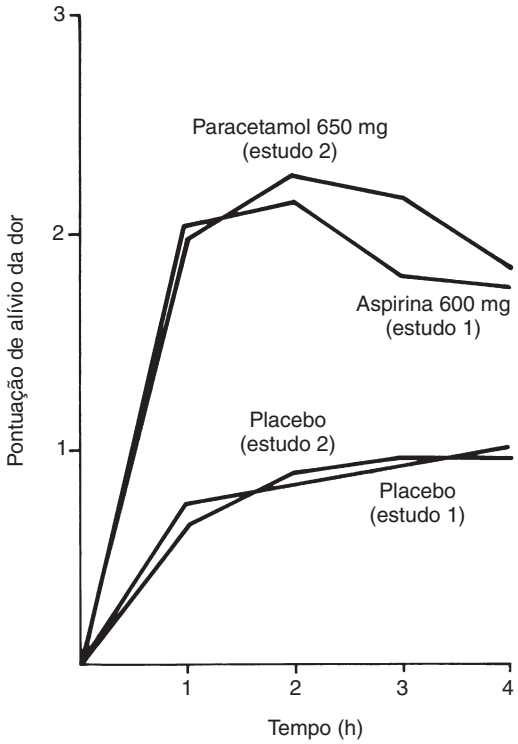


FIGURA **21-16** Curvas tempo-efeito para placebo, aspirina e paracetamol. As pontuações médias de alívio da dor estão representadas contra tempo expresso em horas. (Adaptado de Cooper SA, Breen JF, Giuliani RL: Replicate studies comparing the relative efficacies of aspirin and indoprofen in oral surgery outpatients, *J Clin Pharmacol* 19:151-159, 1979; Cooper SA, Breen JF, Giuliani RL: The relative efficacy of indoprofen compared with opioide-analgesic combinations, *J Oral Surg* 39:21-25, 1981.)

tivamente curto. Em crianças com menos de 10 anos de idade, uma superdosagem terapêutica, que tipicamente envolve uma variedade de doses múltiplas erroneamente calculadas pelos pais que administram o fármaco, também têm causado hepatotoxicidade grave. O grau de dano hepático está diretamente relacionado com a quantidade de fármaco ingerida, e indivíduos com doença hepática preexistente são os mais suscetíveis.

A hepatotoxicidade parece resultar da formação do metabólito altamente reativo NAPQI, que normalmente reage rapidamente com a glutationa e, consequentemente, é amplamente neutralizado (Fig. 21-15). Na superdosagem de paracetamol, esse metabólito depleta a glutationa e se acumula, acarretando alquilação de proteínas hepáticas e lesão celular. Quando um número suficiente de células hepáticas sofre lesão, surgem os sinais clínicos de toxicidade, como náusea e icterícia.[158] Os clínicos também devem estar atentos ao fato de que em pacientes que consumiram doses supraterapêuticas de paracetamol combinado ou não com um opioide durante muito dias, como ocorre em certos casos de odontalgia não tratada, um sinal precoce de lesão hepática pode ser o sangramento intraoral. Isso ocorre porque os fatores de coagulação sanguínea são sintetizados no fígado. Diferentemente do rápido início dos sinais de intoxicação observados após uma superdosagem de aspirina ou outros AINEs, as manifestações clínicas do envenenamento por paracetamol podem não ser notadas durante vários dias após a ingestão do fármaco, tornando o diagnóstico e o tratamento muito mais difíceis que na superdosagem de aspirina.

A hepatotoxicidade grave após uma superdosagem de paracetamol constitui ameaça de morte. O tratamento da superdosagem de paracetamol somente é eficaz quando iniciado a tempo. Uma lavagem gástrica pode ser benéfica se for iniciada dentro de poucas após a ingestão do fármaco, mesmo antes do aparecimento dos sinais clínicos de toxicidade. A N-acetil cisteína é um tratamento eficaz em muitos casos de intoxicação, possibilitando a formação de nova glutationa e reduzindo dramaticamente as taxas de mortalidade. Para ser eficaz, contudo, a N-acetil cisteína deve ser administrada o quanto antes, usualmente antes de decorridas 36 horas da ingestão. Uma resposta melhor é obtida quando a N-acetil cisteína é administrada dentro de 10 horas. A administração deve ser realizada por via oral ou intravenosa. Atualmente, a superdosagem de paracetamol representa um problema mais perigoso e difícil de controlar que a superdosagem de aspirina. O clínico não deve deixar-se iludir por uma falsa impressão de segurança, devido à relativa ausência de efeitos colaterais a doses terapêuticas. Até certo ponto, o dramático aumento do número de casos relatados de toxicidade por paracetamol resulta da relutância dos profissionais de saúde em admitir os potenciais perigos oferecidos por esse fármaco, bem como em advertir seus pacientes sobre as consequências do uso inadequado.

Todas as bulas de produtos à base de paracetamol apresentam advertências acerca da potencial interação medicamentosa adversa entre o fármaco e o álcool.[81] Assim como ocorre na superdosagem do paracetamol, o consumo de álcool crônico está associado à hepatotoxicidade. A base teórica dessa interação consiste no fato de que os pacientes internos que consomem álcool apresentam elevada indução de CYP2E1. Assim, mais CYP2E1 estaria disponível para promover a conversão de paracetamol a NAPQI (Fig. 21-15).[147] Além disso, a glutationa hepática, usualmente disponível para ligação e inativação de NAPQI, tende a estar depletada em alcoólatras. Opondo-se a isso, contudo, há o fato de que, quando os pacientes consomem álcool ativamente, CYP2E1 é preferencialmente ocupada pelo álcool, em vez do paracetamol, podendo limitar a produção de NAPQI.

Esse efeito protetor do álcool tem sido demonstrado em pacientes suicidas, que apresentam pouca hepatotoxicidade após ingerirem superdosagens agudas de paracetamol combinadas com grandes quantidades de álcool.[81] Teoricamente, há um risco bem maior de hepatotoxicidade quando, após o consumo de álcool agudo (que pode corresponder a algumas doses de bebida diariamente), os pacientes param de beber e passam a usar paracetamol para tratar febre, dor ou ressaca.[58,82] Nesse cenário, há indução de CYP2E1, não existe mais álcool no organismo e a enzima permanece livre para converter uma grande quantidade de paracetamol a NAPQI. Estudos conduzidos com voluntários normais, que receberam infusões de álcool para aumentar o nível de álcool no sangue a 0,1% (superior ao que se considera dentro dos limites legais de intoxicação na maioria dos estados americanos), mostraram que a administração de 1.000 mg de paracetamol 8 horas após a infusão (quando a maioria do álcool já teria sido eliminada, porém a CYP2E1 estaria ainda suprarregulada) resultou na produção de uma quantidade de NAPQI equivalente à que seria induzida pela ingestão de 1.200 mg do fármaco, uma dose ainda bem menor que os 6 g necessários para causar hepatotoxicidade.[163]

Ainda é discutível se um consumo de álcool mais crônico (≥3 doses de bebida diárias, por período prolongado) seguido de um período de abstinência e da ingestão de doses terapêuticas de paracetamol como desafio poderia gerar níveis tóxicos de NAPQI. Pacientes alcoólatras são propensos a exibirem estoques reduzidos de glutationa, dano hepático preexistente e malnutrição, que podem predispô-los ainda mais à hepatotoxicidade induzida pelo paracetamol, ainda que os casos de toxicidade por paracetamol em alcoólatras invariavelmente envolvam uma superdosagem do analgésico.[131]

ASSOCIAÇÕES ANALGÉSICAS

Não Opioides

A aspirina e o paracetamol eventualmente são associados em compostos comercializados (Tabela 21-7). Há poucas evidências, contudo, de que os efeitos analgésicos ou antipiréticos sejam aumentados como resultado dessa combinação. Um efeito teto ocorre, ainda, quando a quantidade total de aspirina e paracetamol é próxima de 1 g. A lógica da combinação de um AINE ao paracetamol, embora discutível, parece ser justificada com base no fato de que o paracetamol apresenta algumas ações distintas das ações

TABELA **21-7**

Associações Analgésicas com Emprego em Odontologia

ASSOCIAÇÃO (NOMES GENÉRICOS)	NOME COMERCIAL	COMPOSIÇÃO (mg)				POSOLOGIA MÉDIA (ADULTOS)
		AAS	PAM	DIPIRONA	OUTROS	
AAS, cafeína	Cafiaspirina,	650	—	—	Cafeína 65	1-2 cp cada 6—8 h
	Doril	500	—		Cafeína 30	1-2 cp cada 6 h (máx. 6 cp./dia)
AAS, cafeína, PAM	Cibalena	200	150	—	Cafeína 50	1-2 cp até 3 vezes ao dia
PAM, cafeína	Tylenol DC	—	500	—	Cafeína 65	2 cp até 4 vezes ao dia
PAM, cafeína, carisoprodol	Dorilax	—	350	—	Cafeína 50 + carisoprodol 150	1-2 cp até 3 vezes ao dia
PAM, diclofenaco, carisoprodol, cafeína	Algi-Tanderil, Beserol, Tandrilax	—	300	—	Cafeína 30 + diclofenaco 50 + carisoprodol 125	1-2 cp até 2 vezes ao dia
PAM, fenilbutazona, carisoprodol	Mioflex	—	300	—	Fenilbutazona 75 + carisoprodol 150	2 cp até 3 vezes ao dia
PAM, codeína*	Codex, Tylex	—	500	—	Codeína 7,5 ou 30	1 cp a cada 4 horas
	Vicodil	—	500	—	Codeína 30	1 cp a cada 4 horas
PAM, tramadol*	Ultracet	—	325	—	Tramadol 37,5	1-2 cp. cada 4 a 6 horas
Dipirona, cafeína	CafiLisador	—	—	500	Cafeína 65	1-2 cp. até 4 vezes ao dia
Dipirona, PAM	Par	—	500	325	—	1-2 cp cada 6 a 12 horas
Dipirona, cafeína, orfenadrina	Dorflex,	—	—	300	Cafeína 50 + orfenadrina 35	1-2 cp. até 4 vezes ao dia
Dipirona, prometazina, adifenina	Lisador (cp.)	—	—	500	Prometazina 5 + adifenina 10	1-2 cp. até 4 vezes ao dia
	Lisador (amp. 2 ml)	—	—	750	Prometazina 25 + adifenina 25	½ a 1 amp. IM até 4 vezes ao dia
Dipirona, cafeína, isometepteno	Neosaldina	—	—	300	Cafeína 30 + isometepteno 30	1 cp até 4 vezes ao dia
Diclofenaco, codeína[i]	Codaten	—	—	—	Diclofenaco 50 + codeína 50	1 cp. 3 vezes ao dia

Nota: Não se tentou apresentar uma lista completa de todas as associações ou preparações comerciais (que estão disponíveis em uma variedade de doses). Várias associações contêm quantidades subótimas de alguns componentes. Em tais casos, a administração de doses maiores (p. ex., 2 comprimidos em vez de 1) pode solucionar esse problema, porém à custa de eventualmente causar administração de uma dose excessiva de outro(s) componente(s). Essa possibilidade deve ser especialmente tida em conta com preparações contendo analgésicos opioides, em função dos importantes efeitos colaterais adversos destes últimos.
[i]Nota da Revisão Científica: Estas preparações necessitam prescrição em duas vias, com retenção da 1 via da receita.
AAS, ácido acetilsalicílico; *amp.*, ampolas; *cp.*, comprimidos; *IM*, intramuscular; *PAM*, paracetamol

dos AINEs. Na dor que se segue à extração cirúrgica de um terceiro molar impactado, a combinação de 100 mg de diclofenaco em revestimento entérico com 1.000 mg de paracetamol proporciona um efeito analgésico superior ao que se obtém com qualquer dos fármacos isoladamente, ou com 1.000 mg de paracetamol associados a 60 mg de codeína.[20] A formulação do diclofenaco utilizada nesse estudo, contudo, foi menos eficaz que o observado tipicamente em ensaios clínicos.

Muitas dessas combinações também contêm cafeína. Considera-se que a cafeína atue como analgésico coadjuvante.[97] A cafeína aparentemente não apresenta efeitos analgésicos quando utilizada isoladamente. Por outro lado, a combinação de 65 a 100 mg de cafeína com analgésicos tradicionais (aspirina, paracetamol ou ibuprofeno) resulta na melhora da eficácia analgésica.[56,97] O mecanismo desse efeito adjuvante é desconhecido, entretanto é possível que envolva a capacidade da cafeína para bloquear receptores de adenosina nas terminações nervosas livres ou nos mastócitos, aumentar os efeitos catecolaminérgicos centrais ou aumentar a absorção de ácidos fracos, como a aspirina.[134] Os efeitos vasoconstritores centrais da cafeína provavelmente colaboram para o alívio de certos tipos de cefaleia.

Analgésicos Opioides e não Opioides

Existe base científica para combinar AINEs ou paracetamol com opioides. Os primeiros combatem a dor, principalmente ao interferirem na produção de mediadores bioquímicos que causam sensibilização das terminações nervosas no sítio da lesão ou na medula espinal, enquanto os opioides alteram a mediação central de percepção e reação à dor. Essas ações complementares sustentam o uso destes fármacos em associação.[167] Além do fato de estas combinações parecerem razoáveis, dados clínicos abundantes sustentam a validade de seu uso combinado.[12,112,113] Entretanto, existe um conceito errôneo comum de que tais combinações produzem um fenômeno sinérgico, ou seja, um efeito total maior que a soma dos efeitos individuais esperados de ambos os fármacos. Atualmente, não há evidências que sustentem essa crença e, na melhor das hipóteses, ocorre um efeito puramente aditivo quando essas duas classes de analgésicos são combinadas. Se não existe nenhum sinergismo, provavelmente há o envolvimento de efeitos tóxicos, em vez de analgesia.

Outro conceito equivocado é o de que o componente opioide presente na combinação analgésica oral é o principal contribuinte para a eficácia geral da preparação. Estudos clínicos indicaram o oposto, mostrando que o componente não opioide contribui igualmente ou mais significativamente para a eficácia geral da combinação para a maioria dos tipos de dor. Quando as comparações limitam-se aos estudos que avaliam a dor odontológica, não resta dúvida de que os fármacos aspirina-símiles proporcionam a maior parte do alívio da dor.[27,31] Entretanto, os opioides são a causa mais frequente de efeitos colaterais.[12,35]

O significado clínico dos opioides consiste em que esses fármacos proporcionam analgesia adicional além do efeito teto dos AINEs ou do paracetamol isoladamente, e contribuem para um efeito sedativo centralmente mediado. As combinações mais eficazes são aquelas que utilizam quantidades ótimas de fármacos aspirina-símiles combinadas com a dose apropriada de um analgésico opioide.

Associações Analgésicas Contendo um Sedativo

Alguns compostos comercializados associam analgésicos de atuação periférica a um sedativo ou a um sedativo e um analgésico opioide. O racional é que os pacientes com dor usualmente apresentam ansiedade, a qual pode ser aliviada com auxílio do sedativo. Tais fármacos combinados em doses fixas proporcionam um método conveniente de administrar um analgésico e um sedativo através de uma única prescrição. O uso de combinações de dose fixa, contudo, dificulta o ajuste da dose dos vários constituintes às necessidades individuais do paciente. Outro bom argumento contra fármacos combinados em doses fixas é que tais associações induzem aumento do potencial de interações medicamentosas adversas. Esse problema torna-se mais complexo se durante o tratamento o paciente receber fármacos psicoativos (sedativos intravenosos), cujos efeitos possam ser trazidos para o período pós-operatório.

Os sedativos encontrados em associações a doses fixas são o butalbital, meprobamato e os anti-histamínicos, feniltoloxamina e pirilamina. Há poucas evidências publicadas indicando que os fármacos sedativos afetem adversamente o limiar de dor ou que contribuam de algum modo para a eficácia analgésica da combinação. Entretanto, esses fármacos são capazes de atenuar respostas comportamentais e essa ação pode, às vezes, ser confundida com aumento do limiar de dor.

Associações Analgésicas Orais Empregadas em Odontologia

Apesar de os aspectos farmacológicos dos opioides serem inteiramente discutidos no Capítulo 20, é apropriado mencionar aqui algumas das combinações de opioides e analgésicos de atuação periférica amplamente utilizadas na Odontologia. Para muitos analgésicos opioides, as relações de potência oral/intramuscular (PO/IM)[x] são baixas em virtude da reduzida biodisponibilidade proporcionada pela via oral. Após administração oral, vários opioides são rapidamente absorvidos no sistema porta e a maioria é transformada em metabólitos inativos em sua primeira passagem pelo fígado. Para promover um efeito igual ao que se obtém com 10 mg de morfina administrados por via intramuscular, seria necessário administrar cerca de 60 mg de morfina por via oral, de acordo com a relação de potência PO/IM de 0,16 do fármaco. Uma baixa relação de potência PO/IM também significa que podem ocorrer efeitos imprevisíveis e eventualmente perigosos, uma vez que as pessoas apresentam grande variabilidade em termos de eficiência metabólica. A mais elevada relação de potência PO/IM para qualquer um dos analgésicos de atuação central mais comumente utilizados é igual a 0,5 para fármacos como codeína, hidrocodona, oxicodona e propoxifeno.

Outro problema geral apresentado por analgésicos opioides é a incidência relativamente alta de efeitos colaterais indesejáveis. Todos provocam náusea e depressão central, que são intensificados conforme a dose aumenta. Uma depressão suave do SNC manifestada como sedação pode eventualmente ser útil, contudo pacientes de ambulatório odontológico geralmente desejam estar funcionalmente normais ao deixarem o consultório.

A codeína é um opioide comumente usado em associações analgésicas. Sua dose eficaz oral varia entre 30 e 90 mg, e 30 mg proporcionam uma analgesia mínima, enquanto 60 mg conferem mais analgesia com náusea e sedação consideravelmente mais significativas. A dose de 90 mg aproxima-se da dose que provoca efeitos colaterais intoleráveis. A codeína é disponibilizada combinada com a aspirina ou ao paracetamol. Para a maioria dos pacientes, doses de 600 a 650 mg de qualquer desses fármacos combinadas com 60 mg de codeína deveriam proporcionar um adequado alívio da dor na maior parte das situações envolvendo dor odontológica aguda.[12,31,32]

A hidrocodona e a oxicodona são análogos próximos da codeína que entretanto apresentam maior potência.[13] Combinações de hidrocodona/paracetamol (Tabela 21-7) são atualmente os analgésicos mais amplamente prescritos nos Estados Unidos. Há uma formulação contendo 200 mg de ibuprofeno e 7,5 mg de hidrocodona que também é comercializada, contudo a dose de 200 mg de ibuprofeno é subótima. Em pacientes com dor importante, a dose de 10 mg de oxicodona combinada com aspirina ou paracetamol constitui uma eficiente combinação analgésica oral, apesar dos possíveis efeitos colaterais, como náusea, tontura e sedação. Uma preparação mais recentemente introduzida contendo 400 mg de ibuprofeno e 5 mg de oxicodona possui as concentrações ótimas de ambos os componentes, podendo esperar-se os típicos efeitos colaterais opioides. Além disso, assim como em outras preparações analgésicas contendo oxicodona, essa combinação é considerada como sendo um narcótico de Classe II pela U.S. Drug Enforcement Administration (Tabela 21-7).

O propoxifeno (na forma de cloridrato ou napsilato) também é popular entre as combinações analgésicas, mas sua eficácia terapêutica é questionável. Alguns pesquisadores verificaram que o propoxifeno é discretamente menos potente que a codeína, enquanto outros alegam que sua eficácia não é maior que a de um placebo. Combinações de propoxifeno com aspirina ou paracetamol são listadas na Tabela 21-7. Em geral, considera-se que sejam necessários 65 mg de cloridrato de propoxifeno para produzir analgesia significativa acima e além do efeito analgésico da aspirina ou do paracetamol com os quais esteja combinado.

A pentazocina, um opioide com atividade agonista-antagonista mista, está disponível em combinações com aspirina ou paracetamol. Não oferece vantagens terapêuticas com relação à codeína. Na dose recomendada de 50 mg, a pentazocina é quase tão eficaz quanto 60 mg de codeína. A maioria das associações, contudo, fornece no máximo 25 mg de pentazocina por comprimido. O fármaco pode causar síndrome de abstinência em pacientes dependentes de opioides.

Outros fármacos opioides e similares podem ser usados em associação, contudo a maioria das combinações disponíveis no mercado contém codeína, hidrocodona, oxicodona, propoxifeno ou pentazocina combinados com aspirina ou paracetamol (Tabela 21-7). Opioides, como a morfina, petidina e oximorfona, apresentam relações de potência PO/IM tão baixas que apresentam pouca utilidade na terapêutica analgésica de rotina por via oral. De forma geral, analgésicos opioides compostos de apenas um fármaco não são as opções de escolha para o controle da dor odontológica aguda em pacientes de ambulatório.

Implicações para a Odontologia

Existem muitas evidências sugerindo que a dor odontológica é mais responsiva ao tratamento com analgésicos AINEs e paracetamol, e que esses fármacos tornaram-se pilares centrais para o controle da dor odontológica aguda. Entretanto, seus usos estão associados a certos riscos que podem ser prontamente reduzidos com o conhecimento das características farmacológicas desses agentes, incluindo as contraindicações e precauções a serem seguidas em populações específicas. As associações a opioides são mais úteis para pacientes cuja dor possui um forte componente emocional, nos quais os efeitos modificadores do humor e sedativos promovidos pelos opioides se fazem mais desejáveis. São comuns e devem ser esperados efeitos colaterais de sonolência, comprometimento de funções psicomotoras e náusea com o uso desses fármacos. Além disso, o profissional deve estar atento a pacientes à procura de drogas, que frequentemente solicitam uma prescrição incluindo um opioide específico, via de regra a oxicodona. O Capítulo 47 apresenta uma discussão mais detalhada sobre a escolha do analgésico apropriado para indicações odontológicas específicas.

[x]Nota da Revisão Científica: "PO" é a abreviatura latina (*per os*) para "via oral".

OUTROS AGENTES PARA TRATAMENTO DA ARTRITE REUMATOIDE

Vários grupos de compostos não relacionados com os AINEs e os corticosteroides adrenais (considerados no Cap. 35) são úteis na supressão dos sinais e sintomas da artrite reumatoide. Embora esses fármacos sejam relativamente tóxicos, atualmente sabe-se que logo no início do processo patológico podem ocorrer danos estruturais às articulações e manifestações extra-articulares da doença, incluindo linfadenopatia, vasculite, esplenomegalia e conjuntivite. Apesar de promoverem alívio sintomático, os AINEs isoladamente não retardam nem impedem a progressão da doença. Esses fármacos adicionais, como um todo, são frequentemente referidos como *fármacos antirreumáticos modificadores da doença*, uma vez que podem alterar a progressão da artrite.[111] Dentre esses agentes, o metotrexato em particular é hoje considerado fármaco de primeira linha para tratamento da artrite reumatoide.

Compostos de Ouro

Preparações medicinais contendo ouro têm sido historicamente utilizadas no tratamento de certas condições inflamatórias. Devido à toxicidade que apresentam, seu uso atualmente é restrito ao tratamento da artrite reumatoide, e o uso do ouro nessa condição declinou bastante. Os compostos de ouro geralmente são indicados em casos ativos, em que a artrite progride de modo estável, ainda que esteja em uso um regime adequado de AINEs, outros DMARDs, repouso e terapia com exercícios. Nesses casos, a crisoterapia (terapia com aurotioglicose ou auranofina) costuma induzir remissão parcial ou completa da doença, e não uma simples atenuação dos sintomas. A administração de ouro por via parenteral parece reduzir o número de erosões ósseas no tecido articular.[142] Todavia, a duração dessas remissões é altamente variável.

É desconhecido o mecanismo exato através do qual as formulações à base de ouro suprimem a inflamação. Os compostos de ouro inibem a síntese de PG, suprimem reações imunológicas celulares, inibem hidrolases lisossômicas, inativam as vias clássica e alternativa do complemento e, particularmente, diminuem a atividade fagocitária das células mononucleares. É obscura a relação existente entre essas diversas ações e os efeitos clínicos observados. Contrastando com os AINEs, os sais de ouro não apresentam propriedades antipiréticas ou analgésicas em condições não reumáticas.

Dado que os sais de ouro convencionais como a aurotioglicose não são bem absorvidos pelo trato GI, a dose é administrada através de injeção intramuscular. A distribuição do ouro é complexa e depende da dose e do intervalo de administração. A meia-vida plasmática aumenta a cada dose subsequente devido à ocorrência de ligação tecidual, sendo necessários meses para que as concentrações sanguíneas alcancem um platô. Após um período de injeções semanais constantes, o ouro acumula-se em vários tecidos em extensão suficiente para promover sua eliminação contínua ao longo de vários meses após o término da administração. Mais da metade de uma dose administrada é finalmente eliminada através da urina, e o restante é eliminado nas fezes.

A crisoterapia parenteral é complicada por numerosas reações adversas, ocasionalmente sérias. A toxicidade da aurotioglicose pode manifestar-se inicialmente como lesões mucocutâneas, incluindo prurido, dermatite (que varia de branda a grave), estomatite (incluindo glossite), colite e vaginite. Há relatos de ocorrência de discrasias sanguíneas, incluindo leucopenia, agranulocitose e anemia aplástica. É possível manifestar-se, logo após a injeção, uma reação nitritoide semelhante à que é frequentemente observada com a administração de nitroglicerina, consistindo em hipotensão ortostática, rubor facial e náusea. Podem também ocorrer efeitos tóxicos envolvendo fígado, rins (proteinúria) e SNC. Os distúrbios do paladar causados por compostos de ouro podem ser a razão primeira que leva um paciente com artrite reumatoide a visitar o dentista. Esses efeitos adversos parecem ser associados à dose aplicada e podem desenvolver-se a qualquer momento no decorrer da crisoterapia.

A auranofina é uma apresentação do ouro eficaz por via oral, que parece ser menos tóxica que a crisoterapia parenteral. O principal efeito adverso decorrente de seu uso é a diarreia, em vez de erupção cutânea e depressão da medula óssea. Todavia, esses dois problemas também podem ocorrer. A auranofina aparentemente é menos eficaz que o ouro injetável. A escolha entre auranofina e aurotioglicose baseia-se na gravidade da doença, na responsividade a terapia prévia e no desejo de evitar a aplicação de injeções.

Agentes Antimaláricos

A cloroquina e, mais frequentemente, a hidroxicloroquina, apresentam efeitos anti-inflamatórios, incluindo o comprometimento da locomoção neutrofílica e da quimiotaxia de eosinófilos, que têm sido aproveitados no tratamento da artrite reumatoide e do lúpus eritematoso.[96] Os fármacos são geralmente administrados em combinação com outros agentes anti-inflamatórios para aliviar a artrite reumatoide branda inicial, ou podem ser empregados como alternativa ao uso de compostos de ouro ou penicilamina (ver adiante) em casos mais graves. A melhora clínica usualmente é muito lenta, requerendo 3-6 meses. Após esse período, se não houver evidências de efeito benéfico, o fármaco é suspenso.

Esses fármacos têm causado grave toxicidade ocular; ocorre retinopatia dose-dependente que pode progredir mesmo após a interrupção da terapia. Esse efeito tornou controverso o uso dos fármacos antimaláricos como agentes antirreumáticos, exigindo a realização de testes oftalmológicos regulares durante o tratamento.[6] Outros efeitos tóxicos incluem distúrbios GI, dermatológicos e neuropsiquiátricos.

Penicilamina

A penicilamina, um produto da degradação da penicilina utilizado como agente quelante no tratamento do envenenamento por metais pesados (Cap. 52), foi relatado pela primeira vez em 1970 como fármaco eficaz no tratamento da artrite reumatoide. Dada a sua toxicidade, o uso de penicilamina nessa doença declinou bastante. Seu mecanismo de ação permanece desconhecido. Apresenta propriedades imunossupressoras e imunoestimulantes, mas é desprovida de atividade antibacteriana. A penicilamina, similarmente aos compostos de ouro, é indicada em casos de artrite reumatoide refratária à ação de outros compostos. Assim como a crisoterapia, a penicilamina deve ser administrada ao longo de vários meses antes de observar-se melhora clínica. Os efeitos colaterais decorrentes de seu uso são frequentes, usualmente ocorrendo no início da terapia. É comum haver o aparecimento de erupções cutâneas, semelhantes às observadas no tratamento com ampicilina, bem como reações GI, estomatites e distúrbios do paladar. Ocorrem também nefropatia e trombocitopenia, porém em menor extensão. As reações adversas fazem com que o fármaco deva ser suspenso em aproximadamente um terço dos pacientes.[83]

Sulfassalazina

A sulfassalazina é um derivado de sulfonamida que tem sido utilizado no tratamento de colite ulcerativa e, em uma formulação de liberação retardada, para controle da artrite reumatoide. Na Europa, muitas vezes é o DMARD inicialmente utilizado após o diagnóstico de artrite reumatoide. Esse agente apresenta efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Após administração oral, a sulfassalazina é hidrolisada por bactérias entéricas, dando origem a uma sulfonamida — a sulfapiridina — e ao 5-aminossalicilato. Embora o 5-aminossalicilato seja a fração ativa contra a colite ulcerativa, não há consenso a respeito do mecanismo de ação do fármaco na artrite reumatoide. Os efeitos colaterais mais frequentemente observados são distúrbios GI, enquanto as discrasias sanguíneas que ocorrem no início da terapia estão entre os efeitos adversos mais graves. Também há relatos sobre ocorrência de síndrome de Stevens-Johnson, hepatite e neuropatia periférica com o uso de sulfassalazina. Pacientes com história de alergia a sulfonamidas ou salicilatos não devem ser tratadas com sulfassalazina.

Imunossupressores e Antineoplásicos

Os imunossupressores azatioprina e ciclosporina (Cap. 41) e os antineoplásicos ciclofosfamida e metotrexato (Cap. 42) são eficazes na atenuação dos sintomas e no retardo do progresso da artrite reumatoide.[8] O metotrexato (combinado com AINEs para tratamento da dor e da inflamação) tornou-se o DMARD inicial de

escolha para tratamento de pacientes com artrite reumatoide. Em comparação com o ouro, os antimaláricos e a penicilamina, o metotrexato apresenta início de ação mais rápido e tende a ser mais eficaz que esses compostos ou que os imunossupressores azatioprina ou ciclosporina.[25,87,174] A melhora sintomática proporcionada pela terapia com metotrexato, em que o fármaco é administrado uma vez por semana, torna-se sensível em 3 semanas. Assim como com outros DMARDs, os AINEs podem ser utilizados em combinação com o metotrexato para atuar como pontes para promover o alívio dos sintomas nas primeiras semanas de tratamento. Tendo em vista que o metotrexato, ciclofosfamida, azatioprina e ciclosporina são imunossupressores sistêmicos e afetam muitos componentes da resposta inflamatória, permanece desconhecido o exato mecanismo através do qual esses fármacos promovem a melhora da artrite reumatoide.

No tratamento dessa doença, as doses desses fármacos são inferiores àquelas utilizadas em terapia antineoplásica ou em terapia contra rejeição de órgãos, de modo que a incidência de efeitos adversos graves é igualmente menor. Esses fármacos podem, contudo, causar uma grave toxicidade nesses pacientes, promovendo infecções, discrasias sanguíneas, nefrotoxicidade e transformação neoplásica. Na cavidade oral, a ciclosporina pode induzir hiperplasia gengival, enquanto o metotrexato e a ciclofosfamida induzem estomatite e mucosite. Dado que uma das ações do metotrexato é reduzir a síntese de ácido fólico em tecidos com elevada taxa de proliferação, seus efeitos colaterais podem ser minimizados pela administração concomitante de ácido fólico ou leucovorina.

O uso concomitante de AINEs pode deslocar o metotrexato ligado a proteínas plasmáticas e aumentar as concentrações sanguíneas de metotrexato livre, bem como o grau de toxicidade. Essa interação farmacocinética parece ser mais importante na terapia com as elevadas doses de metotrexato empregadas no tratamento de câncer, e não na terapia com baixas doses utilizadas na artrite reumatoide.[70] Além disso, como a ciclosporina é metabolizada pela isoenzima CYP3A4, os inibidores dessa enzima, tais como eritromicina, claritromicina e fármacos antifúngicos azólicos, podem aumentar dramaticamente a concentração sanguínea de ciclosporina e a toxicidade associada, incluindo nefrotoxicidade irreversível.[75]

A leflunomida é um fármaco imunomodulador que inibe a diidroorotato desidrogenase, uma enzima envolvida na síntese de pirimidinas. A resultante atividade antiproliferativa e anti-inflamatória é útil no tratamento da artrite reumatoide ativa e produz benefícios similares aos obtidos com o metotrexato. Um metabólito ativo da leflunomida denominado *M1* é o responsável por essencialmente todas as ações do fármaco. O M1 tem uma meia-vida aproximada de 2 semanas, o que permite a utilização de um esquema de dosagem de ataque para obtenção de concentrações terapêuticas em poucos dias (em vez dos 2 meses que normalmente são necessários). Os efeitos adversos atribuídos à leflunomida incluem alopecia, erupção cutânea, mielossupressão e elevação dos níveis de enzimas hepáticas. O fármaco não deve ser tomado concomitantemente com outros fármacos hepatotóxicos; a coadministração de rifampicina pode elevar significativamente a concentração de M1. Como agente de classe X para gravidez, a leflunomida é fetotóxica e contraindicada para mulheres grávidas.

Agentes Biológicos

Os avanços na biotecnologia levaram ao desenvolvimento de agentes biológicos que têm como alvos certos componentes patogênicos específicos da resposta imune, sem causar imunossupressão generalizada. Dois agentes administrados por via intravenosa, infliximabe e etanercepte, e um agente administrado por via subcutânea, o adalimumabe, têm como alvo o TNF-α. O infliximabe é um anticorpo monoclonal quimérico do tipo IgG1, constituído por regiões humanas constantes e regiões murinas variáveis;[141] o adalimumabe é um anticorpo monoclonal anti-TNF-α totalmente humano,[165] enquanto o etanercepte é uma proteína de fusão dimérica constituída pela porção extracelular de ligação pertencente ao receptor do TNF-α unida à porção Fc da IgG1 humana.[177] Todos esses três fármacos ligam-se de modo específico ao TNF-α e inibem a ligação dessa molécula ao seu receptor localizado em vários tipos de células inflamatórias. Através dessa ação, a atividade biológica do TNF-α é neutralizada, incluindo a capacidade de induzir IL-1 e IL-6, aumentar a migração de leucócitos e ativar neutrófilos e eosinófilos.

Esses fármacos são tipicamente utilizados para pacientes com as formas mais avançadas da doença e para aqueles em que o metotrexato não foi eficaz em aliviar os sintomas. O infliximabe e o adalimumabe geralmente são administrados em combinação com uma terapia de baixas doses de metotrexato, enquanto o etanercepte pode ser administrado isoladamente ou combinado com terapia de baixa dose de metotrexato. O infliximabe está também aprovado para uso no tratamento dos sinais e sintomas da doença de Crohn; o adalimumabe também foi aprovado para uso no tratamento da artrite psoríaca, espondilite anquilosante e doença de Crohn; enquanto o etanercepte foi igualmente aprovado para uso no tratamento de artrite psoríaca, espondilite anquilosante e psoríase de placa de grau moderado a grave. Embora esses fármacos não sejam imunossupressores generalizados, tem sido relatada a ocorrência de infecções graves e eventualmente fatais em pacientes sob tratamento com qualquer um desses agentes. Muitos desses eventos têm ocorrido em pacientes que recebem terapia imunossupressiva concomitantemente a fármacos como metotrexato ou azatioprina. Reações à infusão, como calafrios, febre e urticária, também têm sido relatadas e são mais prováveis em pacientes que desenvolvem anticorpos contra esses fármacos.

Outros agentes biológicos cuja ação é dirigida a moléculas distintas do TNF-α também foram introduzidos no tratamento de sinais e sintomas da artrite reumatoide. A abatacepte teve seu uso aprovado em 2006 para tratamento da artrite reumatoide de grau moderado a grave em adultos refratária a outros tratamentos. Sua administração é realizada por via intravenosa e não pode ser concomitante à administração de inibidores de TNF-α, devido ao risco aumentado de infecções graves. O abatacepte é uma proteína de fusão solúvel que consiste no domínio extracelular do antígeno 4 de linfócito T citotóxico humano associado à porção Fc da IgG humana. Esse fármaco bloqueia a ativação da célula T, que parece ser um componente essencial da doença.[135] Em um importante ensaio envolvendo pacientes com artrite reumatoide que falharam em responder ao metotrexato, o abatacepte apresentou a mesma eficácia do infliximabe, porém com eventos adversos menos graves.[135]

O rituximabe teve seu uso aprovado no tratamento do linfoma não Hodgkin de células B $CD20^+$ e também no uso combinado com o metotrexato para redução dos sinais e sintomas da artrite reumatoide moderada a grave em adultos, em casos de resposta inadequada a um ou mais antagonistas de TNF-α. Esse fármaco é um anticorpo monoclonal quimérico humano/murino produzido por engenharia genética, que é direcionado contra o antígeno CD20 de linfócitos B. Quando administrado por infusão intravenosa, pode acarretar depleção seletiva grave dessas células com duração de vários meses.[138] Há relatos de reações graves à infusão, manifestadas por hipóxia, infiltração pulmonar, IM e morte. Também foi relatado o desenvolvimento de graves reações mucocutâneas e ativação do vírus JC[xi], levando a uma progressiva leucoencefalopatia multifocal após a infusão de rituximabe.

O fármaco anacinra é indicado para a redução de sinais e sintomas, e para retardar a progressão dos danos estruturais na artrite reumatoide, em pacientes com 18 anos de idade ou mais, que falharam em responder a um ou mais DMARDs. Esse fármaco é administrado por via subcutânea uma vez ao dia, e pode ser utilizado isoladamente ou combinado com DMARDs que não sejam agentes bloqueadores de TNF-α. O anacinra é um antagonista de receptor de IL-1. Entre os efeitos adversos que produz citam-se reações transitórias no sítio de injeção, desenvolvimento de infecções do trato respiratório, incluindo pneumonia, e cefaleias e náuseas.[54]

Implicações para a Odontologia

A maioria dos pacientes com artrite reumatoide que busca cuidados odontológicos faz uso de um ou mais DMARDs para retardar

[xi]Nota da Revisão Científica: JC são as iniciais do nome do paciente em quem o vírus foi isolado pela primeira vez (em 1971).

a progressão da doença e invariavelmente exibe algum grau de imunossupressão. Antes de qualquer procedimento cirúrgico odontológico, recomenda-se que o reumatologista do paciente seja consultado para discussão sobre a necessidade de ser realizar um curso com antibióticos no período pré- ou pós-cirúrgico. Adicionalmente, pacientes com artrite reumatoide que também realizaram reposição protética articular podem requerer um protocolo profilático com antibióticos aprovado pela American Academy of Orthopedic Surgeons e pela American Dental Association: 1 hora antes do procedimento, ou 2 g de amoxilina, cefalexina ou cefradina, ou, em pacientes alérgicos, 600 mg de clindamicina (Cap. 49).[3] Todos os pacientes com artrite reumatoide sob tratamento com DMARDs devem manter um nível superior de higiene oral, a fim de evitar desenvolvimento de infecções intraorais importantes.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA GOTA

A gota é uma doença inflamatória em que essencialmente há elevação das concentrações de ácido úrico no sangue e em outros fluidos orgânicos. Tais elevações podem ser consequência tanto de produção elevada (gota metabólica) como de eliminação reduzida (gota renal) de ácido úrico. A diminuição da eliminação é usualmente o principal fator contribuinte, e sua causa pode ser a incapacidade de eliminar ácido úrico adequadamente em função de doença renal ou da ação de certos fármacos que reduzem a eliminação renal dessa substância. A superprodução pode estar associada a um defeito primário no metabolismo das purinas, como uma deficiência envolvendo a enzima fosforribosil transferase, ou pode ser causada por certos distúrbios hematológicos, leucemias, quimioterapia antineoplásica ou pelos efeitos do etanol.

Essencialmente, todas as manifestações clínicas de gota derivam da precipitação de urato de sódio em fluidos extracelulares, quando e onde a substância ultrapassa seus limites de solubilidade. Essas manifestações podem ser divididas em quatro categorias: artrite gotosa aguda, deposição de tofos gotosos (depósitos de urato de sódio em cartilagens, ossos, bursas e tecido subcutâneo, tanto nas articulações como ao seu redor), nefrolitíase por ácido úrico e rim gotoso com diversos graus de comprometimento da função renal. De todos esses tipos, a artrite gotosa é mais frequentemente a primeira manifestação clínica da doença. O estudo intensivo do mecanismo da artrite gotosa revelou que essa patologia parece ser uma reação inflamatória aos microcristais de urato de sódio precipitados no fluido sinovial. O modo preciso como esses cristais iniciam a inflamação é desconhecido, embora tenha sido proposta a geração de espécies reativas de oxigênio.[65,162] Os cristais podem ativar o fator de Hageman e assim iniciar a cadeia de eventos que leva à formação de bradicinina.

Numerosos neutrófilos acumulam-se na sinóvia, possivelmente devido ao efeito quimiotáxico exercido pelo ácido úrico. Esses neutrófilos fagocitam ativamente os cristais de urato, havendo consequente liberação de enzimas lisossômicas e produção aumentada de ácido lático. Esses dois eventos tendem a propagar a resposta inflamatória, e as enzimas causam lesões teciduais, enquanto o ácido lático reduz o pH local estimulando ainda mais a deposição de urato. Foi demonstrado que uma glicoproteína liberada pelos neutrófilos após a ingestão dos cristais de urato reproduz as características histopatológicas da gota ao ser inoculada em articulações normais.

Embora a patogênese geral da artrite gotosa seja conhecida, muitos eventos específicos ainda permanecem obscuros. Sabe-se que a artrite gotosa aguda frequentemente surge após um evento precipitador. Cirurgias, lesões, ingestão de álcool, excessos alimentares, crise emocional ou mesmo os pequenos estresses gerados durante uma caminhada, podem desencadear uma crise aguda. Entretanto, não se sabe como esses eventos estão associados à deposição de urato. Outro aspecto desconhecido é o motivo pelo qual menos de 10% dos casos de gota ocorrem em mulheres.

A artrite gotosa aguda é clinicamente caracterizada por intensa inflamação em articulações e tecidos periarticulares. Uma ou mais articulações podem estar envolvidas simultaneamente e isso pode ser notado por marcado edemaciamento, vermelhidão, calor e dor intensa. Ocasionalmente, uma linfadenite pode estar presente. Também pode haver sinais sistêmicos de inflamação, como febre, leucocitose e aumento da velocidade de hemossedimentação. Sem tratamento, a artrite retrocede gradualmente em 1 a 2 semanas. Embora a taxa de recorrência varie após uma crise inicial, a maioria dos pacientes comumente apresenta recaída após 1 ano. Com o avanço da idade, a incidência das crises aumenta, bem como a gravidade, a duração da inflamação e o número de articulações afetadas. Com o tempo, é raro o paciente estar livre da artrite gotosa, e a dor, o edema e a rigidez podem resultar em incapacitação total e permanente.

O tratamento da gota pode envolver a atuação de múltiplos agentes em diferentes sítios e com objetivos diversos. Tendo em vista que as manifestações patológicas da doença podem resultar da elevação dos títulos de ácido úrico extracelulares, uma abordagem terapêutica lógica consiste em reduzir as concentrações de urato. Atualmente, existem duas estratégias para esse fim: o uso de fármacos uricosúricos para aumentar a depuração renal de urato e o uso de alopurinol para inibir a síntese de urato.

Os agentes uricosúricos utilizados, na maioria dos casos, são a probenecida e a sulfimpirazona (Fig. 21-17). Esses dois compostos aniônicos podem aumentar a retenção de urato ao bloquearem sua secreção tubular renal, ou participando em uma reação de troca aniônica com o urato. Em doses mais altas esses agentes bloqueiam o processo de reabsorção tubular do urato, mais quantitativamente importante, aumentando a eliminação de ácido úrico e reduzindo suas concentrações plasmáticas. Os fármacos uricosúricos são utilizados na gota crônica primariamente para prevenir a formação de novos tofos e para lentamente mobilizar o urato depositado em lesões antigas. Não são fármacos úteis no tratamento de crises de artrite gotosa, porque a mobilização de uratos previamente depositados pode inicialmente aumentar a gravidade da crise. O uso de fármacos uricosúricos pode levar à formação de cálculos de uratos nos rins em presença de elevada concentração plasmática de ácido úrico.

É importante manter uma diurese alcalina durante a terapia com agentes uricosúricos. O pK_a do ácido úrico é 5,6 e a solubilidade da forma não ionizada é baixa. Um ambiente alcalino minimiza a deposição intrarrenal. A probenecida e a sulfimpirazona são inicialmente administradas em baixas doses, as quais são gradualmente aumentadas até obtenção da concentração de urato sérica desejada (usualmente, 6 mg/dL); uma dose de manutenção é então estabelecida. Os efeitos adversos mais comuns são distúrbios GI e reações alérgicas que variam desde dermatite até anafilaxia. Embora os salicilatos sejam uricosúricos em altas doses, não são mais utilizados para esse fim. Tendo em vista que as doses habituais de salicilato podem diminuir a eliminação de uratos (Tabela 21-4), esses fármacos devem ser utilizados com cautela para pacientes com gota.

O alopurinol (Fig. 21-17) e seu metabólito, a aloxantina (oxipurinol), são inibidores da enzima xantina oxidase. A maioria dos efeitos sobre o ácido úrico aparentemente é exercida pela aloxantina, uma vez que esta apresenta meia-vida consideravelmente mais prolongada que o alopurinol. Embora o alopurinol seja um inibidor competitivo, a aloxantina é um inibidor não competitivo da xantina oxidase, apresentando maior potência que o primeiro. A xantina oxidase catalisa a oxidação da hipoxantina a xantina e, em seguida, a ácido úrico. A ação do alopurinol consiste em reduzir a biossíntese de ácido úrico, reduzindo sua concentração no sangue e na urina. Os precursores de ácido úrico não se acumulam nos fluidos orgânicos, pois são suficientemente depurados através dos rins.

Similarmente aos agentes uricosúricos, o alopurinol está indicado para o tratamento da gota crônica, e não da gota aguda. Esse fármaco pode ser preferido aos agentes uricosúricos para o tratamento das formas mais graves. Assim como aqueles, o alopurinol pode inicialmente aumentar o número de crises agudas de artrite gotosa, a menos que seja realizada uma profilaxia com colchicina, conforme se descreve subsequentemente. Os efeitos tóxicos do alopurinol incluem reações alérgicas envolvendo a pele (p. ex., lesões esfoliativas, de urticária e purpúricas) e o sangue (p. ex., leucopenia, trombocitopenia, agranulocitose). A incidência de irritação gástrica é modesta. O febuxostate, um novo inibidor de

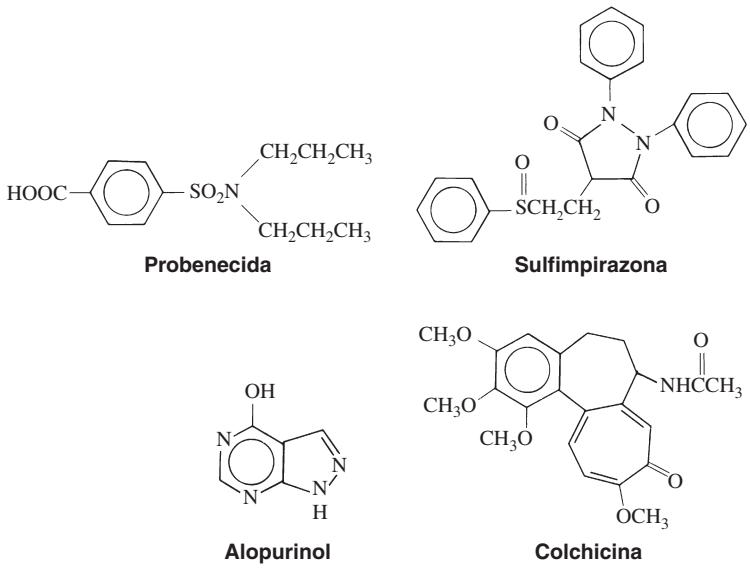


FIGURA **21-17** Fármacos utilizados na prevenção e tratamento da gota.

xantina oxidase, teve uso aprovado recentemente pelo FDA. Em ensaio clínico comparativo com o alopurinol, o febuxostate foi mais eficaz na redução das concentrações séricas de urato que as doses padrão diárias de alopurinol.[14] O febuxostate não foi comparado com o alopurinol em doses ajustadas para garantir efeito clínico ótimo. Como é inativado no fígado, talvez seja o fármaco preferido para o tratamento de pacientes que apresentem comprometimento renal.

Além dos esforços realizados no sentido de reduzir a concentração extracelular de ácido úrico, outro aspecto da terapia da gota é o controle da artrite aguda. Esse objetivo implica o uso de agentes anti-inflamatórios em curto prazo, alguns dos quais (indometacina, naproxeno e sulindaco) já foram descritos. Apesar de esses fármacos não apresentarem ações específicas na artrite gotosa, podem eficazmente aliviar a dor, a sensibilidade e o edema nas articulações afetadas.

O fármaco mais amplamente utilizado no tratamento da artrite gotosa grave é a colchicina, um alcaloide vegetal com longo histórico de uso no tratamento da gota (Fig. 21-17). Quando administrada nas manifestações iniciais de uma crise, a colchicina promove uma notável redução dos sinais e sintomas emergentes da artrite. A dor começa a desaparecer em 4 a 12 horas após a administração oral da medicação e cessa completamente após 24 a 48 horas. A administração por via intravenosa acelera o início da ação e é preferida por alguns pacientes. A colchicina é relativamente específica para essa condição, exercendo pouco efeito em outras condições inflamatórias, e não apresenta propriedades analgésicas inerentes. Seu uso também pode ser profilático, com a finalidade de prevenir a recorrência das crises.

Acredita-se que os efeitos anti-inflamatórios da colchicina derivam de sua reconhecida atividade antimitótica. Ela interrompe a mitose na fase de metáfase por ligar-se às proteínas microtubulares e, assim, impedir a formação do fuso mitótico. Através de uma ação semelhante, a colchicina rompe os microtúbulos fibrilares em neutrófilos e outras células móveis. O envolvimento do sistema de microtúbulos na locomoção celular poderia explicar o efeito inibitório da colchicina sobre a migração e a atividade fagocitária de neutrófilos nas articulações inflamadas.[5] Considera-se que essa ação impede que os neutrófilos internalizem os cristais de ácido úrico e, assim, evita a subsequente liberação de enzimas lisossômicas destrutivas no meio extracelular.

A colchicina é rapidamente absorvida a partir do trato GI. É parcialmente metabolizada no fígado, e os metabólitos e o restante do fármaco não metabolizado são eliminados através das fezes ao longo dos 10 dias subsequentes à administração de uma única dose. Esse achado pode explicar o porquê de o trato GI ser um sítio frequente de reações adversas.

Os efeitos indesejáveis mais comuns decorrentes do uso da colchicina são náusea, vômitos e diarreia. A diarreia é um sinal importante, uma vez que pode indicar a ocorrência de reações tóxicas mais sérias, como uma gastrenterite hemorrágica. Os efeitos GI da colchicina podem ser resultantes de toxicidade direta sobre as células da mucosa intestinal. O uso prolongado da colchicina pode levar a depressão da medula óssea, miopatia e alopecia.

AINEs, COMBINAÇÕES ANALGÉSICAS E FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS E ANTIGOTA

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Salicilatos*	
Trissalicilato de colina e magnésio[i]	—
Salicilato de colina[i]	—
Salicilato de magnésio[i]	—
Salsalato[i]	—
Salicilato de sódio[i]	—
Tiossalicilato de sódio[i]	—
Outros AINEs*	
Celecoxibe	Celebra
Diclofenaco	Cataflan, Flotac, Voltaren, outros
Flurbiprofeno (uso tópico)	Ocufen, Targus
Indometacina	Indocid
Meloxicam	Bioflac, Movacox, Movatec, outros
Nabumetona[i]	—
Oxaprozina[i]	—
Fenilbutazona cálcica	Butazona Cálcica
Piroxicam	Anartrit, Feldene, outros
Sulindaco[i]	—
Tolmedina[i]	—
Combinações Analgésicas	
Tabela 21-7	

AINEs, COMBINAÇÕES ANALGÉSICAS E FÁRMACOS ANTIRREUMÁTICOS E ANTIGOTA — Continuação

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Outros Fármacos Antirreumáticos	
Abatacepte	Orencia
Adalimumabe	Humira
Anacinra[i]	—
Auranofina[i]	—
Aurotioglicose[i]	—
Azatioprina	Imunen, Imuran, Imussuprex
Cloroquina	Quinacris
Ciclofosfamida	Genuxal
Ciclosporina	Sandimmun, Sigmasporin
Etanercepte	Enbrel
Tiomalato sódico de ouro[i]	—
Hidroxicloroquina	Plaquinol, Reuquinol
Infliximabe	Remicade
Leflunomida	Arava
Metotrexato	Metrexato, Miantrex, Reutrexato, outros
Penicilamina[i]	—
Rituximabe	Mabthera
Sulfassalazina	Azulfin
Fármacos Antigota	
Alopurinol	Lopurax, Zyloric, outros
Colchicina	Colchis, Colcitrat
Probenecida[i]	—
Febuxostate[i]	—
Sulfimpirazona[i]	—

*Ver também a Tabela 21-6.
[i]Nota da Revisão Científica: Não disponível atualmente no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Allison AC: Role of macrophage activation in the pathogenesis of chronic inflammation and its pharmacological control. *Adv Inflamm Res* 7:201–221, 1984.
2. American College of Rheumatology Subcommittee on Osteoarthritis Guidelines: Recommendations for the medical management of osteoarthritis of the hip and knee. *Arthritis Rheum* 43:1903–1915, 2000.
3. American Dental Association; American Academy of Orthopedic Surgeons: Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *J Am Dent Assoc* 134:895–899, 2003.
4. Antiplatelet Trialists' Collaboration: Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, I: prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ* 308:81–106, 1994.
5. Asako H, Kubes P, Baethge BA, et al: Colchicine and methotrexate reduce leukocyte adherence and emigration in rat mesenteric venules. *Inflammation* 16:45–56, 1992.
6. Aylward JM: Hydroxychloroquine and chloroquine: assessing the risk of retinal toxicity. *J Am Optom Assoc* 64:787–797, 1993.
7. Baldassarre S, Schandene L, Choufani G, et al: Asthma attacks induced by low doses of celecoxib, aspirin, and acetaminophen. *J Allergy Clin Immunol* 117:215–217, 2006.
8. Bannwarth B, Labat L, Moride Y, et al: Methotrexate in rheumatoid arthritis: an update. *Drugs* 47:25–50, 1994.
9. Bansal V, Dex T, Proskin H, et al: A look at the safety profile of over-the-counter naproxen sodium: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 41:127–138, 2001.
10. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, et al: Relative efficacy of oral analgesics after third molar extraction. *Br Dent J* 197:407–411, 2004.
11. Battistella M, Mamdami MM, Juurlink DN, et al: Risk of upper gastrointestinal hemorrhage in warfarin users treated with nonselective NSAIDs or COX-2 inhibitors. *Arch Intern Med* 165:189–192, 2005.
12. Beaver WT: Mild analgesics: a review of their clinical pharmacology. *Am J Med Sci* 250:577–604, 1965.
13. Beaver WT, Wallenstein SL, Rogers A, et al: Analgesic studies of codeine and oxycodone in patients with cancer, part I. *J Pharmacol Exp Ther* 207:92–100, 1978.
14. Becker MA, Schumacher HR Jr, Wortmann RL, et al: Febuxostat compared with allopurinol in patients with hyperuricemia and gout. *N Engl J Med* 353:2450–2461, 2005.
15. Björkman R, Hallman KM, Hedner T, et al: Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain* 57:259–264, 1994.
16. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al: Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 343:1520–1528, 2000.
17. Brater DC: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on renal function: focus on cyclooxygenase-2-selective inhibition. *Am J Med* 107:65S–70S, 1999.
18. Brenner BE, Simon RR: Management of salicylate intoxication. *Drugs* 24:335–340, 1982.
19. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, et al: Cardiovascular events associated with rofecoxib in colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med* 352:1092–1102, 2005.
20. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E: Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 66:625–635, 1999.
21. Brooks PM, Day RO: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs—differences and similarities. *N Engl J Med* 324:1716–1725, 1991.
22. Burka JF, Paterson NAM: Evidence for lipoxygenase pathway involvement in allergic tracheal contraction, *Prostaglandins* 19:499–515, 1980.
23. Catella-Lawson F, Reilly MP, Kapoor SC, et al: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 345:1809–1817, 2001.
24. Cheung R, Krishnaswami S, Kowalski K: Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther* 29(Suppl 2):498–510, 2007.
25. Cohen S, Rustein J, Luggen M, et al: Comparison of the safety and efficacy of cyclosporine A and methotrexate in refractory rheumatoid arthritis: a randomized, multicentered, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 36:S56, 1993.
26. Cooper SA: The relative efficacy of ibuprofen in dental pain. *Compend Cont Ed Dent* 7:578–588, 1986.
27. Cooper SA, Beaver WT: A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clin Pharmacol Ther* 20:241–250, 1976.
28. Cooper SA, Berrie R, Cohn P: Comparison of ketoprofen, ibuprofen, and placebo in a dental surgery model. *Adv Ther* 5:43–53, 1988.
29. Cooper SA, Breen JF, Giuliani RL: Replicate studies comparing the relative efficacies of aspirin and indoprofen in oral surgery outpatients. *J Clin Pharmacol* 19:151–159, 1979.
30. Cooper SA, Breen JF, Giuliani RL: The relative efficacy of indoprofen compared with opioid-analgesic combinations. *J Oral Surg* 39:21–25, 1981.
31. Cooper SA, Engel J, Ladov M, et al: Analgesic efficacy of an ibuprofen-codeine combination. *Pharmacotherapy* 2:162–167, 1982.
32. Cooper SA, Firestein A, Cohn P: Double-blind comparison of meclofenamate sodium with acetaminophen, acetaminophen with codeine, and placebo for relief of postsurgical dental pain. *J Clin Dent* 1:31–34, 1988.
33. Cooper SA, Hersh EV, Betts NJ, et al: Multidose analgesic study of two mefenamic acid formulations in a postsurgical dental pain model. *Analgesia* 1:65–71, 1994.
34. Cooper SA, Needle SE, Kruger GO: Comparative analgesic potency of aspirin and ibuprofen. *J Oral Surg* 35:898–903, 1977.
35. Cooper SA, Precheur H, Rauch D, et al: Evaluation of oxycodone and acetaminophen in treatment of postoperative dental pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 50:496–501, 1980.
36. Crofford LJ: COX-1 and COX-2 tissue expression: implications and predictions. *J Rheumatol* 24(Suppl 49):15–19, 1997.
37. Cryer B, Berlin RG, Cooper SA, et al: Double-blind, randomized, parallel, placebo-controlled study of ibuprofen effects on thromboxane B2 concentrations in aspirin-treated healthy adult volunteers. *Clin Ther* 27:185–191, 2005.
38. Cuzzocrea S: Role of nitric oxide and reactive oxygen species in arthritis. *Curr Pharm Res* 12:3551–3570, 2006.
39. Dahlen SE, Hedqvist P, Hammarström S, et al: Leukotrienes are potent vasoconstrictors of human bronchi. *Nature* 288:484–486, 1980.

40. Dane AK: Treatment of fever in 1982: a review. *Am J Med* 74(Suppl): 27–35, 1983.
41. Daniels SE, Desjardins PJ, Talwalker S, et al: The analgesic efficacy of valdecoxib vs. oxycodone/acetaminophen after oral surgery. *J Am Dent Assoc* 133:611–621, 2002.
42. Davies P, Bailey PJ, Goldenberg MM, et al: The role of arachidonic acid oxygenation products in pain and inflammation. *Annu Rev Immunol* 2:335–357, 1984.
43. Day R, Morrison B, Luza A, et al: A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs. ibuprofen in patients with osteoarthritis. Rofecoxib/Ibuprofen Comparator Study Group. *Arch Intern Med* 160:1781–1787, 2000.
44. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration: Internal analgesic, antipyretic, and antirheumatic drug products for over-the-counter human use; final rule for professional labeling of aspirin, buffered aspirin, and aspirin in combination with antacid drug products. *Fed Reg* 63:56802–56819, 1998.
45. Desjardins PJ, Cooper SA, Mardirossian G: Meclofenamate sodium in dental pain. *Clin Pharmacol Ther* 41:212, 1987.
46. Dionne RA, Cooper SA: Delaying the onset of postoperative dental pain by pretreatment with ibuprofen. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 45:851–856, 1978.
47. Dubois RN, Abramson SB, Crofford L, et al: Cyclooxygenase in biology and disease. *FASEB J* 12:1063–1073, 1998.
48. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, et al: Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. *Gastroenterology* 107:1183–1188, 1994.
49. Ehrich EW, Dallob A, De Lepeleire I, et al: Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 65:336–347, 1999.
50. Emery P, Zeidler H, Kvein TK, et al: Celecoxib versus diclofenac in long-term management of rheumatoid arthritis: randomised double-blind comparison. *Lancet* 354:2106–2111, 1999.
51. Endres S, van der Meer JWM, Dinarello CA: Interleukin-1 in the pathogenesis of fever. *Eur J Clin Invest* 17:469–474, 1987.
52. Engelhardt G: Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br J Rheumatol* 35(Suppl 1):4–12, 1996.
53. Ferriera SH, Vane JR: New aspects of the mode of action of nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol* 14:57–73, 1974.
54. Fleischmann RM, Tesser J, Schiff MH, et al: Safety of extended treatment with anakinra in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 65:1006–1012, 2006.
55. Flower RJ, Blackwell GJ: The importance of phospholipase-A2 in prostaglandin biosynthesis. *Biochem Pharmacol* 25:285–291, 1976.
56. Forbes JA, Beaver WT, Jones KF, et al: Effect of caffeine on ibuprofen analgesia in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 49:674–684, 1991.
57. Forbes JA, Beaver WT, White H, et al: Diflunisal: a new oral analgesic with an unusually long duration of action. *JAMA* 248:2139–2142, 1982.
58. Forbes JA, Butterworth GA, Burchfield WH, et al: Evaluation of ketorolac, aspirin, and an acetaminophen-codeine combination in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy* 10(6 Pt 2):77S–93S, 1990.
59. Forbes JA, Kolodny AL, Beaver WT, et al: A 12-hour evaluation of the analgesic efficacy of diflunisal, acetaminophen, an acetaminophen-codeine combination, and placebo in postoperative pain. *Pharmacotherapy* 3(2 Pt 2):47S–54S, 1983.
60. Ford-Hutchinson AW, Bray MA, Doig MV, et al: Leukotriene B, a potent chemokinetic and aggregating substance released from polymorphonuclear leukocytes. *Nature* 286:264–265, 1980.
61. Fricke J, Halladay SC, Bynum L, et al: Pain relief after dental impaction surgery using ketorolac, hydrocodone plus acetaminophen, or placebo. *Clin Ther* 15:500–508, 1993.
62. Fricke JR, Halladay SC, Francisco CA: Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery. *Curr Ther Res* 54:619–627, 1993.
63. Fricke JR Jr, Angelocci D, Fox K, et al: Comparison of the efficacy and safety of ketorolac and meperidine in the relief of dental pain. *J Clin Pharmacol* 32:376–384, 1992.
64. Gaston GW, Mallow RD, Frank JE: Comparison of etodolac, aspirin and placebo for pain after oral surgery. *Pharmacotherapy* 6:199–205, 1986.
65. Ghio AJ, Kennedy TP, Rao G, et al: Complexation of iron cation by sodium urate crystals and gouty inflammation. *Arch Biochem Biophys* 313:215–221, 1994.
66. Giugliano D, Ceriello A, Saccomanno F, et al: Effect of salicylate, tolbutamide, and prostaglandin E2 on insulin responses to glucose in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 61:160–166, 1985.
67. Glaser K, Sung ML, O'Neill K, et al: Etodolac selectively inhibits prostaglandin G/H synthetase 2 (PGHS-2) versus human PGHS-1. *Eur J Pharmacol* 281:107–111, 1995.
68. Greenberg HE, Gottesdiener K, Huntington M, et al: A new cyclooxygenase-2 inhibitor, rofecoxib (VIOXX), did not alter the antiplatelet effects of low-dose aspirin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 40:1509–1515, 2000.
69. Gruber CM Jr: Clinical pharmacology of fenoprofen: a review. *J Rheumatol* 3(Suppl 2):8–17, 1976.
70. Haas DA: Adverse drug interactions in dental practice: interactions associated with analgesics. Part I in a series. *J Am Dent Assoc* 130:397–407, 1999.
71. Hamberg M: Inhibition of prostaglandin synthesis in man. *Biochem Biophys Res Commun* 49:720–726, 1972.
72. Hawkey C, Kahan A, Steinbruck K, et al: Gastrointestinal tolerability of meloxicam compared to diclofenac in osteoarthritis patients. International MELISSA Study Group. MEloxicam Large-scale International Study Safety Assessment. *Br J Rheumatol* 37:937–945, 1998.
73. Hennekens CH, Buring JE, Sandercock P, et al: Aspirin and other antiplatelet agents in the secondary and primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 80:749–756, 1989.
74. Henriskson P, Thilander H, Wahlander LA: Absorption and effect of diclofenac-sodium after surgical removal of a lower wisdom tooth. *Curr Ther Res Clin Exp* 31:20–26, 1982.
75. Hersh EV: Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. Part I of a series. *J Am Dent Assoc* 130:236–251, 1999.
76. Hersh EV, Cooper SA, Betts N, et al: Single dose and multidose study of ibuprofen and meclofenamate sodium after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 76:680–687, 1993.
77. Hersh EV, Lally ET, Moore PA: Update on cyclooxygenase inhibitors: has a third COX isoform entered the fray? *Curr Med Res Opin* 21:1217–1226, 2005.
78. Hersh EV, Levin LM, Adamson D, et al: Dose-ranging analgesic study of ProSorb diclofenac potassium in postsurgical dental pain. *Clin Ther* 26:1215–1227, 2004.
79. Hersh EV, Levin LM, Cooper SA, et al: Conventional and extended-release etodolac for postsurgical dental pain. *Clin Ther* 21:1333–1342, 1999.
80. Hersh EV, Levin LM, Cooper SA, et al: Ibuprofen liquigel for oral surgery pain. *Clin Ther* 22:1306–1318, 2000.
81. Hersh EV, Moore PA, Ross GL: Over-the-counter analgesics and antipyretics: a critical assessment. *Clin Ther* 22:500–548, 2000.
82. Hersh EV, Pinto A, Moore PA: Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther* 29(Suppl 2):2477–2497, 2007.
83. Hochberg MC: Auranofin or D-penicillamine in the treatment of rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med* 105:528–535, 1986.
84. Hurwitz ES: Reyes syndrome. *Epidemiol Rev* 11:249–253, 1989.
85. Hurwitz ES, Barrett MJ, Bregman D, et al: Public Health Service study of Reye's syndrome and medications: report of main study. *JAMA* 257:1905–1911, 1987.
86. Jeffcoat MK, Williams RC, Reddy MS, et al: Flurbiprofen treatment of human periodontitis: effect on alveolar bone height and metabolism. *J Periodontal Res* 23:381–385, 1988.
87. Jeurissen ME, Boerbooms AM, van de Putte LB, et al: Methotrexate versus azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a forty-eight week, randomized, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 34:961–972, 1991.
88. Johnson AG, Nguyen TV, Day RO: Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta analysis. *Ann Intern Med* 121:289–300, 1994.
89. Kellstein DE, Waksman JA, Furey SA, et al: The safety profile of nonprescription ibuprofen in multiple-dose use: a meta-analysis. *J Clin Pharmacol* 39:520–532, 1999.
90. Kierch TA, Halladay SC, Hormel PC: A single-dose, double-blind comparison of naproxen sodium, acetaminophen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther* 16:394–404, 1994.
91. Kierch TA, Halladay SC, Koschick MS: A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther* 15:845–854, 1993.
92. Kleinent H, Paulz A, Linker K, et al: Regulation of the expression of inducible nitric oxide synthetase. *Eur J Pharmacol* 500:255–266, 2004.
93. Knijff-Dutmer EAJ, Kalsbeek-Batenburg EM, Koerts J, et al: Platelet function is inhibited by non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs but not by cyclo-oxygenase-2-selective inhibitors in patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology* 41:458–461, 2002.
94. Korhonen R, Lahti A, Hämäläinen M, et al: Dexamethasone inhibits inducible nitric oxide synthetase expression and nitric oxide production by destabilizing mRNA in lipopolysaccharide-treated macrophages. *Mol Pharmacol* 62:698–704, 2002.

95. Kulios G, Valatas V, Ward SG: Nitric oxide in inflammatory bowel disease, a universal messenger in an unsolved puzzle. *Immunology* 113:427–437, 2004.
96. Landewe RB, Miltenberg AM, Verdonk MJ, et al: Chloroquine inhibits T cell proliferation by interfering with IL-2 production and responsiveness. *Clin Exp Immunol* 102:144–151, 1995.
97. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, et al: Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 251:1711–1718, 1984.
98. Lecomte M, Laneuville O, Ji C, et al: Acetylation of human prostaglandin endoperoxide synthase-2 (cyclooxygenase-2) by aspirin. *J Biol Chem* 269:13207–13215, 1994.
99. Leese PT, Hubbard RC, Karim A, et al: Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *J Clin Pharmacol* 40:124–132, 2000.
100. Leonards JR: The influence of solubility on the rate of gastrointestinal absorption of aspirin. *Clin Pharmacol Ther* 4:476–479, 1963.
101. Levy DA: Histamine and serotonin. In Weissman G, editor: *Mediators of inflammation*, New York, 1974, Plenum Press.
102. Levy G, Leonards JR: Absorption, metabolism, and excretion of salicylates. In Smith MJH, Smith PK, editors: *The salicylates*, New York, 1966, Interscience.
103. Lewis RA, Austen KF: The biologically active leukotrienes: biosynthesis, metabolism, receptors, functions, and pharmacology. *J Clin Invest* 73:889–897, 1984.
104. Linnemann CC, Shea L, Partin JC, et al: Epidemiologic and viral studies 1963–1974. *Am J Epidemiol* 101:517–526, 1975.
105. Loll PJ, Picot D, Garavito RM: The structural basis of aspirin activity inferred from the crystal structure of inactivated prostaglandin H2 synthase. *Nat Struct Biol* 2:637–643, 1995.
106. Malmberg AB, Yaksh TL: Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 263:136–146, 1992.
107. Malmstem CL: Prostaglandins, thromboxanes, and leukotrienes in inflammation. *Semin Arthritis Rheum* 15(2 Suppl 1):29–35, 1985.
108. Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, et al: Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: a randomized, placebo- and active-comparator-controlled clinical trial. *Clin Ther* 21:1653–1663, 1999.
109. Mardirossian G, Cooper SA: Comparison of flurbiprofen and aspirin for postsurgical dental pain. *J Oral Maxillofac Surg* 43:106–109, 1985.
110. McCormack K: The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects. *Drugs* 47(Suppl 5):28–45, 1994.
111. Menkes CJ: Effects of disease-modifying anti-rheumatic drugs, steroids and non-steroidal anti-inflammatory drugs on acute-phase proteins in rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 23(Suppl 3):14–18, 1993.
112. Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al: A comparative evaluation of marketed analgesic drugs. *N Engl J Med* 286:813–815, 1972.
113. Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, et al: Relief of pain by oral medications: a controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA* 229:55–59, 1974.
114. Moore PA, Hersh EV: Celecoxib and rofecoxib: the role of COX-2 inhibitors in dental practice. *J Am Dent Assoc* 132:451–456, 2001.
115. Moore UJ, Seymour RA, Rawlins MD: The efficacy of locally applied aspirin and acetaminophen in postoperative pain after third molar surgery. *Clin Pharmacol Ther* 52:292–296, 1992.
116. Morrison BW, Christensen S, Yuan W, et al: Analgesic efficacy of the cyclooxygenase-2-specific inhibitor rofecoxib in post-dental surgery pain: a randomized, controlled trial. *Clin Ther* 21:943–953, 1999.
117. Murray MD, Brater DC: Renal toxicity of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 33:435–465, 1993.
118. Neustadt DH: Double blind evaluation of the long-term effects of etodolac versus ibuprofen in patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 47(Suppl):17–22, 1997.
119. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, et al: Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med* 352:1081–1091, 2005.
120. Oates JA, Fitzgerald GA, Branch RA, et al: Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A2 formation. *N Engl J Med* 319:761–767, 1988.
121. O'Brien TP, Roszkowski MT, Wolff LF, et al: Effect of a non-steroidal anti-inflammatory drug on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E2, immunoreactive leukotriene B4, and pain after periodontal surgery. *J Periodontol* 67:1307–1316, 1996.
122. O'Hara DA, Fragen RJ, Kinzer M, et al: Ketorolac tromethamine as compared with morphine sulfate for treatment of postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther* 41:556–561, 1987.
123. O'Neill GP, Mancini JA, Kargman S, et al: Overexpression of human prostaglandin G/H synthase-1 and -2 by recombinant vaccinia virus: inhibition by nonsteroidal anti-inflammatory drugs and biosynthesis of 15-hydroxyeicosatetraenoic acid. *Mol Pharmacol* 45:245–254, 1994.
124. Patrono C, Coller B, Dalen JE, et al: Platelet-active drugs: the relationships among dose, effectiveness and side effects. *Chest* 119(1 Suppl):39S–63S, 2001.
125. Pedersen AK, Fitzgerald GA: Dose-related kinetics of aspirin, presystemic acetylation of platelet cyclooxygenase. *N Engl J Med* 311:1206–1211, 1984.
126. Reye RDK, Morgan G, Baral J: Encephalopathy and fatty degeneration. *Lancet* 2:749–752, 1963.
127. Ricciardolo FL, Sterk PJ, Gaston B, et al: Nitric oxide in health and disease of the respiratory system. *Physiol Rev* 84:731–765, 2004.
128. Riendeau D, Percival MD, Brideau C, et al: Etoricoxib (MK-0663): preclinical profile and comparison with other agents that selectively inhibit cyclooxygenase-2. *J Pharmacol Exp Ther* 296:558–566, 2001.
129. Roszkowski MT, Swift JQ, Hargreaves KM: Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E2, leukotriene B4, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. *Pain* 73:339–345, 1997.
130. Roth GJ, Majerus PW: The mechanism of the effect of aspirin on human platelets, I: acetylation of a particulate fraction protein. *J Clin Invest* 56:624–632, 1975.
131. Rumack BH: Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *Clin Toxicol* 40:3–20, 2002.
132. Samuelsson B, Hammarström S: Leukotrienes: a novel group of biologically active compounds. *Vitam Horm* 39:1–30, 1982.
133. Sareila O, Hämäläinen M, Nissinen E, et al: Orazipone inhibits activation of inflammatory transcription factor NF-κB and STAT1 and decreases nitric oxide production in response to inflammatory stimuli. *J Pharmacol Exp Ther* 324:858–866, 2008.
134. Sawynok J, Yaksh TL: Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev* 45:43–85, 1993.
135. Schiff M, Keiserman M, Codding C, et al: Efficacy and safety of abatacept or infliximab versus placebo in ATTEST: a phase III, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study in patients with rheumatoid arthritis and an inadequate response to methotrexate. *Ann Rheum Dis* 67:1096–1103, 2008.
136. Schnitzer TJ: Osteoarthritis management: the role of cyclooxygenase-2-selective inhibitors. *Clin Ther* 23:313–326, 2001.
137. Schitnizer TJ, Burmester GR, Mysler E, et al: Comparison of lumiracoxib with naproxen and ibuprofen in the Therapeutic Arthritis Research and Gastrointestinal Event Trial (TARGET), reduction in ulcer complications: randomized controlled trial. *Lancet* 364:665–674, 2004.
138. Schuna AA: Rituximab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Pharmacotherapy* 27:1702–1710, 2007.
139. Schwartz LB: The mast cell. In Ruddy S, Harris ED Jr, Sledge CB, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 5, Philadelphia, 2001, Saunders.
140. Serebruany VL: Selective serotonin reuptake inhibitors and increased bleeding risk: are we missing something? *Am J Med* 119:113–116, 2006.
141. Siegel SA, Shealy DJ, Nakada MT, et al: The mouse/human chimeric monoclonal antibody cA2 neutralizes TNF in vitro and protects transgenic mice from cachexia and TNF lethality in vivo. *Cytokine* 7:15–25, 1995.
142. Sigler JW, Bluhm GB, Duncan H, et al: Gold salts in the treatment of rheumatoid arthritis: a double-blind study. *Ann Intern Med* 80:21–26, 1974.
143. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al: Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs. nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study—a randomized controlled trial. *JAMA* 284:1247–1255, 2000.
144. Silverstein FE, Graham DY, Senior JR, et al: Misoprostol reduces serious gastrointestinal complications in patients with rheumatoid arthritis receiving nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 123:241–249, 1995.
145. Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al: Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *JAMA* 282:1921–1928, 1999.
146. Singh G: Recent considerations in nonsteroidal anti-inflammatory drug gastropathy. *Am J Med* 105(1B):31S–38S, 1998.
147. Slattery JT, Nelson SD, Thummel KE: The complex interaction between ethanol and acetaminophen. *Clin Pharmacol Ther* 60:241–246, 1996.
148. Smith JB, Willis AL: Aspirin selectively inhibits prostaglandin production in human platelets. *Nature* 231:235–237, 1971.
149. Smith WL, DeWitt DL: Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthetase-1 and synthetase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Semin Nephrol* 15:179–194, 1995.

150. Smith WL, Garavito RM, Dewitt DL: Prostaglandin endoperoxide H synthetases (cyclooxygenases)-1 and -2. *J Biol Chem* 271:33157–33160, 1996.
151. Solomon SD, McMurray JJV, Pfeffer MA, et al: Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med* 352:1071–1080, 2005.
152. Spencer-Green G: Drug treatment of arthritis: update on conventional and less conventional methods. *Postgrad Med* 93:129–140, 1993.
153. Stechschulte DJ, Orange RP, Austen KF: Detection of slow reacting substance of anaphylaxis (SRS-A) in plasma of guinea pigs during anaphylaxis. *J Immunol* 111:1585–1589, 1973.
154. Steinbach G, Lynch PM, Phillips RK, et al: The effect of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, in familial adenomatous polyposis. *N Engl J Med* 342:1946–1952, 2000.
155. Stitt JT: Neurophysiology of fever. *Fed Proc* 141:286–292, 1981.
156. Styrt B, Sugarman B: Antipyresis and fever. *Arch Intern Med* 150:1589–1597, 1990.
157. Symposium on analgesics. *Arch Intern Med* 141(Spec Iss):271–406, 1981.
158. Symposium on paracetamol and the liver-overdosage and its management. *J Int Med Res* 4(Suppl):149–154, 1976.
159. Swift JQ, Garry MG, Roszkowski MT, et al: Effect of flurbiprofen on tissue levels of immunoreactive bradykinin and acute postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg* 51:112–116, 1993.
160. Szczeklik A, Grylglewski RJ: Prostaglandins and aspirin-sensitive asthma. *Am Rev Respir Dis* 118:799–800, 1978.
161. Ta LE, Dionne RA: Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. *Pain* 111:13–21, 2004.
162. Thomas MJ: Urate causes the human polymorphonuclear leukocyte to secrete superoxide. *Free Rad Biol Med* 12:89–91, 1992.
163. Thummel KE, Slattery JT, Ro H, et al: Ethanol and production of the hepatotoxic metabolite of acetaminophen in healthy adults. *Clin Pharmacol Ther* 67:591–599, 2000.
164. Tjölsen A, Lund A, Hole K: Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 263:136–146, 1992.
165. Tracey D, Klareskog L, Sasso EH, et al: Tumor necrosis factor antagonist mechanisms of action: a comprehensive review. *Pharmacol Ther* 117:244–279, 2008.
166. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, et al: Comparison of the nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 48:945–952, 1990.
167. Urquhart E: Analgesic agents and strategies in the dental pain model. *J Dent* 22:336–341, 1994.
168. Van Doornum S, Brand C, King B, et al: Increased case fatality rates following a first acute cardiovascular event in patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 54:2061–2068, 2006.
169. Vane JR, Botting RM: New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflammation Res* 44:1–10, 1995.
170. Vogel RI, Desjardins PJ, Major KVO: Comparison of presurgical and immediate postsurgical ibuprofen on postoperative periodontal pain. *J Periodontol* 63:914–918, 1992.
171. Waldman RJ, Hall WN, McGee H, et al: Aspirin as a risk factor in Reye's syndrome. *JAMA* 247:3089–3094, 1982.
172. Warner TD, Guiliano F, Vojnovic I, et al: Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:7563–7568, 1999.
173. Warner TD, Mitchell JA: Cyclooxygenase-3 (COX-3): filling in the gaps toward a COX continuum? *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:13371–13373, 2002.
174. Weinblatt ME, Kaplan H, Germain BF, et al: Low-dose methotrexate compared with auranofin in adult rheumatoid arthritis: a thirty-six week, double-blind trial. *Arthritis Rheum* 33:330–338, 1990.
175. Williams RC, Jeffcoat MK, Howell TH, et al: Ibuprofen: an inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *J Periodontal Res* 23:225–229, 1988.
176. Williams RC, Jeffcoat MK, Kaplan ML, et al: Flurbiprofen: a potent inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *Science* 227:640–642, 1985.
177. Wooley PH, Dutcher J, Widmer MB, et al: Influence of a recombinant soluble tumor necrosis factor receptor FC fusion protein on type I-I collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* 151:6602–6607, 1993.
178. Wynn RL: Ketorolac (Toradol) for dental pain. *Gen Dent* 40:476–479, 1992.
179. Yee JP, Koshiver JE, Allbon C, et al: Comparison of intramuscular ketorolac tromethamine and morphine sulfate for analgesia of pain after major surgery. *Pharmacotherapy* 6:253–261, 1986.

BIBLIOGRAFIA

Baxter K, editor: *Stockley's drug interactions*, ed 8, London, UK, 2007, Pharmaceutical Press.
Borchers AT, Keen CL, Cheema GS, et al: The use of methotrexate in rheumatoid arthritis, *Semin Arthritis Rheum* 34:465–483, 2004.
Dale MM, Foreman JC, Fan T-PD, editors: *Textbook of immunopharmacology*, ed 3, Boston, 1994, Blackwell Scientific.
Dart RC, Kuffner EK, Rumack BH: Treatment of pain of fever with paracetamol (acetaminophen) in the alcoholic patient: a systemic review, *Am J Ther* 7:123–134, 2000.
Famaey JP, Paulus HE, editors: *Therapeutic applications of NSAIDs: subpopulations and new formulations*, New York, 1992, Marcel Dekker.
Firestone GS, Budd RC, Harris ED Jr, et al, editors: *Kelley's textbook of rheumatology*, ed 8, Philadelphia, 2008, Saunders.
Glaser KB, Vadas P: *Phospholipase A2 in clinical inflammation: molecular approaches to pathophysiology*, Boca Raton, FL, 1995, CRC Press.
Graves DT, Jiang Y: Chemokines, a family of chemotactic cytokines, *Crit Rev Oral Biol Med* 6:109–118, 1995.
Jackson JL, Roszkowski MT, Moore PA: Management of acute postoperative pain. In Fonseca RJ, editor; Frost D, Hersh EV, Levin LM, volume editors: *Oral and maxillofacial surgery, vol 1: anesthesia/dentoalveolar surgery/office management*, Philadelphia, 2000, Saunders.
Prescott LF: *Paracetamol (acetaminophen): a critical biographical review*, Bristol, PA, 1996, Taylor & Francis.
Rainsford KD, Powanda MC, editors: *Safety and efficacy of non-prescription (OTC) analgesics and NSAIDs*, Hingham, MA, 1998, Kluwer Academic Publishers.

CAPÍTULO 22

Histamina e Anti-histamínicos

CLARENCE L. TRUMMEL

HISTAMINA

A histamina, ou β-aminoetilimidazol, pertence a um grupo heterogêneo de substâncias biologicamente ativas de ocorrência natural cujos papéis fisiológicos vêm sendo cada vez mais bem compreendidos. Além da histamina, este grupo inclui outra amina (5-hidroxitriptamina), polipeptídeos (angiotensina, bradicinina e calidina) e substâncias derivadas de lipídeos (prostaglandinas, leucotrienos e o fator ativador de plaquetas). Esses compostos foram coletivamente denominados *autacoides*. Essa designação, derivada dos termos gregos *autos* ("próprio") e *akos* ("cura"), ainda que suficientemente inespecífica, reconhece a origem endógena e as atividades biológicas dessas substâncias e seu importante papel na economia do organismo.

A histamina foi o primeiro autacoide a ser descoberto. Após sua síntese em 1907, uma série de estudos desenvolvidos por Dale e Laidlaw[10] sobre as propriedades farmacológicas da histamina sugeriu que essa substância pode estar envolvida nas reações inflamatórias e anafiláticas. Dale e Laidlaw[10] observaram que a aplicação da histamina causava hiperemia e edema locais, mimetizando uma reação inflamatória leve. Eles também determinaram que grandes doses de histamina administradas sistemicamente produziam mudanças vasculares profundas, similares àquelas observadas no choque de origem traumática ou anafilática. Embora tenha sido sugerida a presença da histamina em tecidos animais, até 1927 não havia sido demonstrado de forma conclusiva que a histamina era um constituinte natural dos tecidos de mamíferos e não o resultado de ação bacteriana.[2] Esse achado proporcionou importante suporte ao trabalho desenvolvido por Lewis e Grant,[23] que haviam demonstrado anteriormente que uma substância semelhante à histamina ("substância H") era liberada na pele após diversos tipos de agressão, incluindo reações antígeno-anticorpo.

Esses estudos iniciais e os estudos que posteriormente foram desenvolvidos estabeleceram que a histamina está envolvida em vários fenômenos fisiopatológicos observados após agressão dos tecidos. Desde então, uma grande quantidade de detalhadas informações surgiu sobre a síntese, o armazenamento, a liberação e as ações da histamina. Apesar dessa base de conhecimento, nossa compreensão sobre o papel da histamina na complexa resposta celular a estímulos lesivos e a relação entre esse composto e outros autacoides é escassa. Está cada vez mais evidente que esta amina amplamente presente está envolvida em outros processos fisiológicos, além das reações à agressão. Esses processos incluem secreção gástrica,[8] neurotransmissão no sistema nervoso central (SNC)[36,43] e controle local da microcirculação.[55]

Formação, Distribuição e Liberação

A histamina está amplamente distribuída na natureza, sendo encontrada em plantas, bactérias e animais. Praticamente todos os tecidos de mamíferos contêm histamina ou possuem a capacidade de formá-la. O conteúdo de histamina nos diferentes tecidos varia grandemente. Em seres humanos e na maioria dos demais mamíferos, as maiores concentrações de histamina são encontradas em pulmões, pele e mucosa intestinal; em órgãos como pâncreas, baço, fígado e rins o teor de histamina é pequeno (Tabela 22-1). Não se conhece a significância fisiológica desse padrão de distribuição. Embora parte da histamina presente no tecido possa ser proveniente da dieta ou sintetizada por bactérias no trato gastrintestinal, a maior parte é sintetizada *in situ*.

A histamina é sintetizada nos tecidos de mamíferos pela descarboxilação intracelular do aminoácido histidina (Fig. 22-1). Essa conversão pode ser catalisada tanto pela L-aminoácido aromático descarboxilase ou pela histidina descarboxilase. A histidina descarboxilase é específica para a L-histidina, requer piridoxal fosfato e parece ser a principal responsável pela síntese de histamina no ser humano.

Na maioria dos tecidos a histamina é encontrada em mastócitos; no sangue encontra-se em uma célula correspondente, o basófilo.[39,44] Essas células sintetizam histamina e a armazenam na forma de um complexo proteináceo em associação com heparina e condroitin sulfato em grânulos secretórios ligados à membrana. A histamina nessa forma é fisiologicamente inativa, mas pode ser liberada pela célula por um processo denominado *exocitose* ou *desgranulação*. A primeira etapa nesse processo é a ativação da célula por um estímulo apropriado. Quando a célula é ativada, ocorre uma série complexa de eventos que leva à desgranulação. Esses eventos requerem aumento de Ca^{2+} citosólico e energia metabólica, e envolve a ativação de proteínas quinases Ca^{2+}-dependentes (proteína quinase C e proteína quinase Ca^{2+}/calmodulina-dependente), montagem de microtúbulos e, finalmente, fusão da membrana perigranular com a membrana da célula. O conteúdo do grânulo é liberado no meio extracelular e dissocia-se em histamina, heparina, várias proteases e substâncias quimiotáxicas como o fator de necrose tumoral α. Além da liberação desses mediadores pré-formados, a ativação dos mastócitos ativa a fosfolipase A na membrana celular, que hidrolisa ésteres fosfolipídeos originando ácido araquidônico. O ácido araquidônico é metabolizado pela via da cicloxigenase em diversas prostaglandinas e tromboxanas e pela via da lipoxigenase em vários leucotrienos.

Em diversos sítios encontra-se uma pequena quantidade de histamina não estocada em mastócitos ou basófilos. Um desses sítios são certos neurônios hipotalâmicos. A função desses neurônios histaminérgicos é desconhecida. Outro sítio fora de mastócitos onde se encontra histamina são as células enterocromafins-símiles na mucosa gástrica. Essas células sintetizam e liberam a histamina, que subsequentemente estimula a secreção de ácido gástrico pelas células parietais da mucosa (Cap. 33). Algumas neoplasias conhecidas coletivamente como *carcinoides* também podem secretar várias substâncias bioativas, incluindo a histamina.[9] Essas substâncias provavelmente contribuem para a denominada *síndrome carcinoide*, cujas características proeminentes são o rubor cutâneo e as crises de broncoconstrição similares aos observados após administração intravascular de histamina.

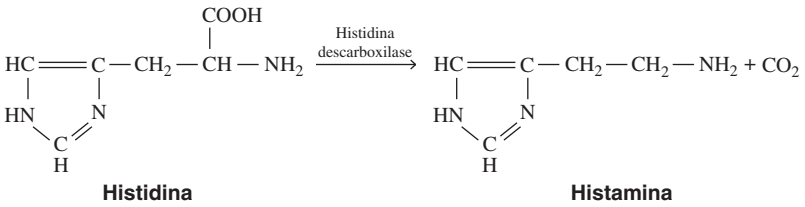


FIGURA **22-1** Conversão da histidina em histamina.

TABELA **22-1**

Distribuição e Conteúdo de Histamina em Vários Tecidos e Células no Ser Humano

TECIDO OU CÉLULA	CONTEÚDO DE HISTAMINA*
Pulmão	33 ± 10
Mucosa (nasal)	15,6 (intervalo 5—38,5)
Estômago	14 ± 4
Duodeno	14 ± 0,9
Pele (face)	30,4
Pele (abdome)	6,6
Pâncreas	4,8 ± 1,5
Baço	3,4 ± 1
Medula óssea	3,3 ± 1,5
Rim	2,5 ± 1,2
Fígado	2,2 ± 0,8
Coração	1,6 ± 0,1
Tireoide	1 ± 0,1
Músculo esquelético	0,9 ± 0,1
Nervos periféricos	2—11
Tecido do SNC	0—0,2
Sangue total	16—89 μg/L
Plasma	2,6 μg/L (intervalo 0—15)
Basófilos	1.080 μg/10^9 células
Eosinófilos	160 μg/10^9 células
Neutrófilos	3,0 μg/10^9 células
Linfócitos	0,6 μg/10^9 células
Plaquetas	0,009 μg/10^9 plaquetas

De Van Arsdel PP Jr, Beall GN: The metabolism and functions of histamine, *Arch Intern Med* 106:714-733, 1960. Copyright 1960, American Medical Association.
*Média ou média ± erro padrão expressos como μg/g, exceto para os demais indicados.
SNC, Sistema nervoso central.

Várias condições (ou estímulos) podem ativar a liberação de histamina dos mastócitos e basófilos, que podem ser agrupadas em três categorias: agressão tecidual, reações alérgicas, e fármacos e outros compostos exógenos.

Agressão tecidual

Qualquer agente físico ou químico que cause lesão tecidual de forma inespecífica, particularmente a pele ou a mucosa, causa imediata liberação de histamina dos mastócitos na área afetada. Dependendo da gravidade da lesão, a histamina continua sendo liberada por vários minutos e parece ser a grande responsável pelo aumento inicial acentuado da permeabilidade vascular, que é característica da inflamação aguda. Essa alteração de permeabilidade histamina-dependente é transitória (≤30 minutos), mas dentro de 2 a 4 horas é acompanhada por um aumento mais prolongado da permeabilidade que perdura por até 4 horas. Embora os inibidores de liberação de histamina ou os inibidores de suas ações subsequentes possam bloquear a fase inicial da permeabilidade vascular após a lesão, seus efeitos na fase secundária ou tardia são discretos, sugerindo que outros autacoides ou fatores além da histamina medeiam a fase secundária.[54] Não se conhece o exato mecanismo pelo qual uma agressão inespecífica ativa a desgranulação dos mastócitos. Ele pode depender do dano físico direto aos mastócitos, ou envolver a produção inicial de fatores como componentes ativados do complemento ou polipeptídeos vasoconstritores, que estimulam a liberação de histamina.[21,31]

Reações alérgicas

A apresentação de um antígeno específico a um indivíduo previamente sensibilizado pode desencadear reações alérgicas imediatas, cuja intensidade varia desde leve (edema localizado, eritema e prurido) a grave (queda importante da pressão arterial e broncospasmo). Manifestações fisiopatológicas de tais reações são predominantemente causadas pela liberação de histamina (Fig. 22-2). Esta liberação ocorre em consequência da ligação de antígenos específicos com anticorpos ancorados às membranas plasmáticas de mastócitos e com receptores transmembrana de alta afinidade em basófilos denominados *FcεRI*.[29] A ligação do antígeno ao anticorpo pode causar mudanças conformacionais na membrana, levando a aumento da permeabilidade ao Ca^{2+}. Em qualquer situação, essa interação antígeno-anticorpo constitui estímulo apropriado para uma série de eventos que culminam em desgranulação dessas células.

Fármacos e outros compostos exógenos

Embora fármacos que são antigênicos (p. ex., penicilina) possam causar liberação de histamina, um grande grupo de fármacos e outras substâncias químicas podem desencadear a liberação de histamina diretamente sem necessidade de sensibilização prévia através de uma resposta imunológica. Por conveniência, esses agentes podem ser classificados como liberadores de histamina básicos, compostos macromoleculares e enzimas.[21] Os liberadores de histamina básicos compreendem amina alifáticas e arilalquil, amidas, amidinas, diamidinas, compostos de amônio quaternário, alcaloides, derivados piperidínicos, compostos de piridínio, fármacos antimaláricos, corantes e polipeptídeos básicos. Incluem-se nesta categoria o protótipo de liberador de histamina, composto 48/80, além de numerosos agentes terapêuticos de interesse, tais como a tubocurarina e a morfina.

A dextrana é um exemplo de composto macromolecular que causa liberação de histamina. Demonstrou-se que várias enzimas, tais como a fosfolipase A, têm capacidade de iniciar a desgranulação dos mastócitos, fato que pode explicar a liberação da histamina causada por diversos venenos de insetos e serpentes. São variados os mecanismos pelos quais agentes químicos causam liberação de histamina. Alguns, tipificados pelo ionóforo de Ca^{2+} composto 48/80, atuam estimulando um processo de desgranulação dependente de energia com características similares às da liberação de histamina que ocorre na anafilaxia. Outros liberadores de histamina são ativos mesmo na ausência de fontes de energia, e parecem agir por efeito semelhante ao de um detergente nas membranas celulares.

Metabolismo

A histamina, tanto de origem endógena quanto exógena, é rapidamente inativada por duas vias.[41] A mais importante delas é a metilação do anel imidazol pela enzima histamina-N-metiltransferase, que se encontra amplamente distribuída por todo o organismo. O produto resultante é convertido a ácido acético metilimidazol

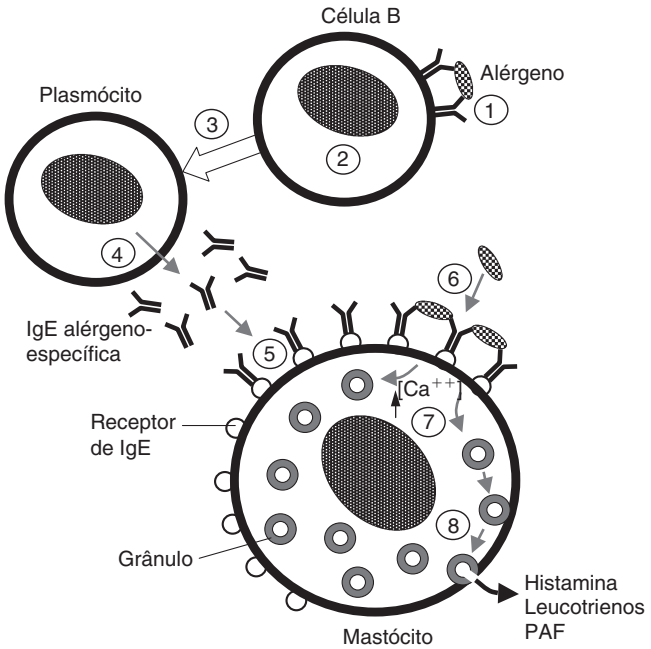


FIGURA **22-2** Representação esquemática da desgranulação de um mastócito e liberação de histamina de mastócitos após desafio antigênico. As células B ligam-se ao alérgeno (*1*) via imunoglobulina de superfície e são induzidas (*2*) por células TH2 (não mostrado) a proliferar e diferenciar-se em plasmócitos (*3*), que produzem IgE anti-alérgeno específica (*4*). A IgE liga-se, através da porção Fc da molécula, a receptores de muito alta afinidade em mastócitos (*5*). Em uma exposição subsequente, o antígeno liga-se e estabelece ligações cruzadas com a IgE (*6*), causando rápido influxo de Ca^{2+} e ativação da célula (*7*). Grânulos contendo histamina fundem-se à membrana celular e "desgranulam-se" (*8*), liberando histamina, fator ativador de plaquetas (*PAF*) e leucotrienos para o espaço extracelular.

pela monoamino-oxidase. A outra via envolve a desaminação oxidativa da histamina pela diamina oxidase para produzir ácido imidazol acético, boa parte do qual é subsequentemente conjugado com ribose. Todos esses metabólitos são inativos e são excretados pelo rim juntamente com uma pequena quantidade de histamina livre.

Grandes doses de histamina por via oral mostram pequeno efeito porque a histamina é rapidamente degradada por bactérias intestinais. Grande parte da histamina livre absorvida é inativada na parede intestinal e no fígado.

Efeitos Farmacológicos

A maioria dos efeitos importantes da histamina pode ser atribuída às suas ações sobre musculatura lisa e glândulas. Em geral, a histamina causa relaxamento da musculatura lisa vascular nos pequenos vasos sanguíneos. Causa também constrição de alguns vasos sanguíneos maiores, contração de músculo liso não vascular e estimulação da secreção de glândulas exócrinas, especialmente as da mucosa gástrica. Essas ações são independentes de inervação. Diferentes espécies mostram considerável variação na sensibilidade dos tecidos-alvo à histamina. A musculatura lisa brônquica da cobaia é altamente sensível à histamina, ocorrendo broncoespasmo fatal em concentrações que têm efeitos mínimos em outras espécies, inclusive no homem. Dentro de cada espécie as ações da histamina são usualmente reproduzíveis.

A existência de compostos que podem bloquear seletivamente as ações da histamina fala fortemente a favor da existência de quatro receptores de histamina, H_1, H_2, H_3 e H_4.[16,18] Embora os dois primeiros pareçam ser definidos (*i.e.*, têm agonistas e antagonistas seletivos), os receptores H_3 e H_4 compartilham certo grau de homologia e são mais difíceis de ser distinguidos um do outro farmacologicamente.[47] Todos os quatro receptores de histamina são receptores acoplados à proteína G. Os receptores H_1 são associados à $G_{q/11}$ e sua estimulação provoca aumento de Ca^{2+} intracelular e ativação da proteína quinase Ca^{2+}-dependente. A estimulação dos receptores H_2, que são acoplados à proteína G_s, provoca aumento de adenosina 3´,5´-monofosfato cíclico (AMPc) intracelular. Os receptores H_3 e H_4 parecem estimular proteínas $G_{i/o}$, causando redução de AMPc (Caps. 1 e 5 para mais detalhes sobre a especificidade da transdução de sinal envolvendo proteínas G).

Os receptores H_1 medeiam primariamente efeitos na musculatura lisa, causando vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e contração de musculatura lisa extravascular. Estes efeitos são bloqueados pelos anti-histamínicos "clássicos", como a mepiramina. Os receptores H_2 medeiam a estimulação da secreção de ácido gástrico e podem estar envolvidos em outros efeitos, tais como estimulação cardíaca direta e vasodilatação observadas após doses elevadas de histamina, com base em estudos mostrando que agentes bloqueadores de receptores H_2 antagonizam especificamente estes efeitos.[5,6]

Foram identificados receptores H_3 em várias células, incluindo sítios pré-sinápticos em neurônios histaminérgicos no SNC e sítios pré-juncionais em mucosa gástrica, sistema cardiovascular e células enterocromafins-símiles do estômago. As funções dos receptores H_3 não estão bem estabelecidas, mas parecem antagonizar os efeitos estimulantes mediados pela ativação dos receptores H_1. Sua localização pré-juncional sugere um papel como receptores autorreguladores em vários tecidos. A ativação de receptores H_3 em terminações nervosas adrenérgicas no miocárdio inibe a liberação de norepinefrina.[19,22] Os receptores H_4 foram os mais recentemente identificados e são encontrados primariamente nas células de origem hematopoética, particularmente mastócitos, basófilos e eosinófilos. A ativação de receptores H_4 nessas células induz mudanças na forma celular, quimiotaxia e suprarregulação (*upregulation*) de várias moléculas de adesão celular.[17, 24]

Sistema cardiovascular

Os efeitos da histamina no sistema circulatório são complexos e apresentam ampla variação conforme a espécie. Em muitos mamíferos a histamina causa certa constrição de artérias e veias grandes. A histamina também promove constrição de arteríolas e aumenta a pressão arterial em ratos e coelhos. Em contraste, a administração intravenosa de histamina em seres humanos e carnívoros causa dilatação de arteríolas terminais, capilares e vênulas pós-capilares e provoca acentuada redução da resistência periférica e consequente diminuição da pressão arterial. A dilatação desses vasos é causada pela estimulação dos receptores H_1 em células endoteliais, provocando liberação de óxido nítrico que causa relaxamento da musculatura lisa das arteríolas dos esfíncteres pré-capilares. A estimulação dos receptores H_1 também causa ativação da fosfolipase A_2 e a geração de prostaciclina nas células endoteliais, o que contribui para a vasodilatação.

A histamina também estimula receptores H_2 nas células da musculatura lisa vascular e em consequência relaxa os pequenos vasos sanguíneos. O subsequente aumento do fluxo sanguíneo arteriolar e capilar causa dilatação passiva das vênulas pós-capilares, que é acompanhada por aumento na sua permeabilidade. Esse aumento de permeabilidade é iniciado pela distensão ou estiramento das vênulas e por uma resposta contrátil das células endoteliais causada diretamente pela histamina; ambos os fenômenos contribuem para a fenestração (formação de fendas, ou "*gaps*") entre as células endoteliais das vênulas e exposição da membrana basal[i]. Essas fendas permitem a movimentação de proteínas plasmáticas e líquido através da membrana basal para o espaço extravascular, causando a formação do edema.

Além da hipotensão, a dilatação arteriolar induzida pela histamina causa rubor cutâneo, especialmente na face e porções mais

[i]Nota da Revisão Científica: Existe uma pequena diferença entre "lâmina basal" e "membrana basal". O nome membrana basal é usado para denominar uma camada situada abaixo de epitélios, visível ao microscópio de luz. Já o termo *lâmina basal* não se observa com esse recurso. Podemos dizer que lâmina basal + fibras reticulares = membrana basal.

altas do tronco, e aumento da temperatura da pele. Em função da dilatação de vasos cerebrais, ocorre cefaleia intensa, porém de curta duração. Esta "cefaleia histamínica" é similar em qualidade e duração à que é produzida por outros vasodilatadores potentes, tais como o nitrito de amila.

O efeito da histamina na vasculatura terminal pode ser ilustrado pela injeção de 10 a 20 µg do fármaco na pele. No ponto de injeção, primeiro surge uma vermelhidão imediata, refletindo a vasodilatação. Essa vermelhidão é rapidamente acompanhada por uma zona de eritema, estendendo-se como um halo irregular de 1 cm ou mais além do ponto vermelho inicial. O halo avermelhado é presumivelmente proveniente de vasodilatação reflexa dos pequenos vasos adjacentes, em resultado de reflexo axônico, e pode ser abolida por secção dos nervos sensitivos periféricos. Finalmente, o ponto central é substituído por um disco de edema localizado, ou pápula, resultante do aumento da permeabilidade capilar, acompanhado de dor e prurido. Esses eventos constituem a clássica resposta tríplice descrita pela primeira vez por Lewis e Grant.[23] A injeção intradérmica de antígeno em um indivíduo sensibilizado provoca resposta similar.

A hipotensão resultante de doses moderadas de histamina é transitória porque os mecanismos circulatórios reflexos entram em ação e o fármaco é rapidamente inativado. Quando a histamina é administrada em doses elevadas, ocorre diminuição progressiva na pressão arterial que se assemelha ao choque traumático ou cirúrgico. Essa redução é consequência da vasodilatação e do aumento da permeabilidade capilar. O aumento da permeabilidade capilar leva a perda de plasma do compartimento vascular e diminuição do volume sanguíneo eficaz. Em função do redução do retorno venoso para o coração, ocorre diminuição do débito cardíaco, a despeito da taquicardia compensatória. Também pode haver dispneia causada pela broncoconstrição. Em seres humanos normais, a depressão circulatória é predominante. Na ausência de tratamento adequado, pode sobrevir morte por choque histamínico.

Em animal íntegro a histamina pode induzir estimulação cardíaca, principalmente resultante dos mecanismos reflexos ativados pela redução da resistência vascular periférica causada pela histamina. Em certa medida este autacoide também provoca efeitos cronotrópico e inotrópico positivo direto sobre o coração. Os receptores responsáveis são predominantemente receptores H_2.[22]

Musculatura lisa não vascular

A histamina geralmente estimula a contração do músculo liso não vascular em graus variáveis, dependendo da espécie e do tecido. Em seres humanos, o músculo liso bronquiolar e do trato gastrintestinal é o mais sensível a esta ação; em outros órgãos, como útero e bexiga, a musculatura lista é afetada em muito menor intensidade. Indivíduos com asma são extremamente sensíveis à histamina e podem ter exacerbada constrição brônquica com doses que em indivíduos normais causariam aumentos apenas discretos da resistência das vias aéreas.

Glândulas exócrinas

A histamina é um potente estimulante da secreção gástrica na maioria das espécies. Doses baixas de histamina, cujos efeitos sobre a pressão arterial são mínimos, estimulam secreção próxima da máxima de ácido e pepsina pela mucosa gástrica. Considerando essa sensibilidade das células gástricas secretórias à histamina, a presença de histamina na mucosa gástrica e no fluido gástrico, e a presença de receptores H_2 nas células parietais secretoras de ácido, reconhece-se que a histamina desempenha um papel fisiológico importante na secreção gástrica. Esta conclusão encontrou forte apoio com a descoberta de antagonistas de receptores H_2 (ver adiante), que bloqueiam a secreção gástrica estimulada pela histamina e reduzem a secreção basal e a secreção induzida por alguns agentes fisiológicos como a acetilcolina e a gastrina.

As relações entre histamina e secretagogos potentes como a acetilcolina e o hormônio polipeptídico gastrina são complexas (Fig. 33-1). Como previamente mencionado, a histamina é sintetizada pelas células enterocromafins-símiles na mucosa gástrica, e a sua liberação por essas células é estimulada tanto pela gastrina quanto pela acetilcolina. O fato de os antagonistas de receptores H_2 inibirem a estimulação da secreção gástrica pela histamina, gastrina ou acetilcolina corrobora a possibilidade de que estes dois últimos agentes atuem nas células enterocromafins-símile liberando histamina, a qual atua diretamente sobre as células parietais através de receptores H_2.[33] Entretanto, a identificação de receptores específicos para gastrina e acetilcolina na célula parietal, em conjunto com a habilidade da gastrina em aumentar (embora moderadamente) a secreção induzida pela histamina, indica que a gastrina também causa a liberação de H^+ pela célula parietal de forma direta e independente de histamina.

A histamina também estimula a secreção de catecolaminas pelas células cromafins da medular suprarrenal. Essa ação é de pequena significância em pacientes normais, mas em pacientes portadores de feocromocitoma ocorre liberação de grandes quantidades de catecolaminas. Embora a histamina possa aumentar a secreção das glândulas salivares e lacrimais, este efeito é mínimo a não ser com uso de grandes doses.

Usos Terapêuticos Gerais

Atualmente, não existe qualquer aplicação terapêutica válida para a histamina. Seu uso é limitado como ferramenta diagnóstica na investigação da produção de ácido gástrico. Nesta prova, a histamina é administrada subcutaneamente em dose (usualmente 1 mg) que estimula a secreção gástrica sem causar efeitos maiores em vasos sanguíneos ou na musculatura lisa. O líquido gástrico é subsequentemente coletado, e seu conteúdo em ácido é determinado. Neste teste pode-se usar também o betazol (um isômero da histamina). O betazol tem menor atividade sobre os receptores H_1 que a histamina e tem a vantagem de causar menor grau de efeitos colaterais indesejáveis para um determinado grau de estimulação gástrica. A pentagastrina, um potente análogo sintético da histamina, tem suplantado a histamina e o betazol para a avaliação clínica da secreção gástrica. Outra aplicação da histamina (na forma de aerossol) é para testar a hiper-reatividade brônquica não alérgica em asmáticos.

Efeitos Adversos

Os efeitos tóxicos da histamina são amplamente previsíveis com base em suas ações farmacológicas. Em indivíduos normais, tais efeitos são dose-dependentes. As manifestações mais notórias de toxicidade por histamina são vermelhidão cutânea; hipotensão; cefaleia; distúrbios visuais; dispneia; e distúrbios gastrintestinais como náuseas, vômitos e diarreia. Doses muito elevadas podem levar ao choque ou insuficiência circulatória. A histamina, mesmo em baixas doses, pode ter importantes consequências adversas em idosos ou pacientes com doença cardiovascular, asma ou sangramento gastrintestinal recente.

ANTI-HISTAMÍNICOS

Os anti-histamínicos, ou antagonistas da histamina, compreendem um grande grupo de compostos cuja característica é o bloqueio das ações desse autacoide. Esses compostos não alteram a síntese, a liberação ou a degradação da histamina, mas exercem antagonismo competitivo nos sítios receptores. Como descrito anteriormente, quatro grupos de anti-histamínicos são atualmente conhecidos por sua capacidade em bloquear seletivamente os efeitos mediados pela histamina nos diversos receptores. Esses grupos de anti-histamínicos são convenientemente denominados *antagonistas de receptores H_1, H_2, H_3* e *H_4* (ou simplesmente *antagonistas H_1, H_2, H_3* e *H_4*). O termo *anti-histamínico* é frequentemente usado em referência aos anti-histamínicos "clássicos", i.e., os antagonistas H_1.

O interesse inicial sobre a histamina como mediadora de certos processos patológicos de natureza alérgica estimulou o interesse nos agentes que pudessem bloquear a histamina. O primeiro destes compostos, um derivado da fenoxietilamina, foi relatado por Bovet e Staub em 1937.[5] Embora essa substância possa adequadamente proteger cobaias contra a histamina injetada ou o choque anafilático, ele é muito tóxico para ser usado em seres humanos. Outros compostos menos tóxicos com atividade anti-histamínica foram imediatamente procurados. Por volta

de 1946, numerosos compostos com propriedades terapêuticas úteis foram descobertos, incluindo fenbezamina, mepiramina, difenidramina e tripelenamina. Durante os 20 anos subsequentes, centenas de outros compostos com propriedades anti-histamínicas foram desenvolvidos.

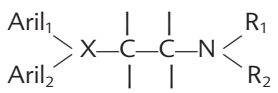
À medida que as propriedades farmacológicas dos anti-histamínicos foram sendo estudadas, tornou-se evidente que eles não possuem efeito na secreção gástrica induzida pela histamina. Em 1972 descobriu-se um potente antagonista da secreção gástrica induzida pela histamina, a burimamida.[3] Seus congêneres desenvolvidos subsequentemente — os antagonistas de receptores H_2 — rapidamente tornaram-se uma importante nova classe de agentes terapêuticos e ferramentas para investigações adicionais sobre o papel fisiológico e patológico da histamina.

Os antagonistas H_3 e H_4 foram descobertos mais recentemente. Em estudos com animais, antagonistas específicos para receptores, tais como a tioperamida, demonstraram numerosos efeitos no SNC, tais como aumento do estado de alerta, melhora na atenção e no aprendizado, e efeitos antiepilépticos.[42] Embora esses efeitos farmacológicos possam encontrar óbvias aplicações clínicas no homem, os antagonistas H_3 e H_4 ainda não foram aprovados para uso clínico nos Estados Unidos. Antagonistas H_4 específicos apresentam efeitos anti-inflamatórios *in vitro* e em animais, sugerindo um potencial uso no tratamento de afecções inflamatórias.[50,51]

Antagonistas de Receptores H_1

Química e classificação

Muitos anti-histamínicos com a capacidade de bloquear receptores H_1 possuem uma cadeia lateral similar ao grupo etilamino da histamina. Tais antagonistas podem ser representados pela seguinte fórmula geral:



Nesta representação, *aril* é um grupo aromático heterocíclico que pode ou não estar separado de X por um grupo metileno. *X* é um átomo de carbono, oxigênio ou nitrogênio que conecta a cadeia lateral aos grupos aril. R_1 e R_2 são usualmente, mas nem sempre, grupos metil. O grupo etileno na cadeia lateral pode também fazer parte de um sistema heterocíclico contendo nitrogênio, como acontece na ciclizina. Uma conclusão geral do exame das relações estrutura-atividade é que um átomo de nitrogênio básico é essencial, quer ele esteja presente em uma cadeia lateral alifática, como na difenidramina, ou em uma estrutura de anel, como na meclizina (Tabela 22-2).

Usando a fórmula geral apresentada acima, a maioria dos anti-histamínicos H_1 podem ser agrupados de acordo com a substituição feita na posição X. Seis classes distintas são conhecidas: (1) alquilaminas, nas quais o X é o carbono; (2) etanolaminas, nas quais o X é um oxigênio; (3) etilenodiaminas, nas quais o X é um nitrogênio; (4) piperazinas, nas quais o X é um carbono ligado a um anel piperazina; (5) fenotiazínicos, nas quais o X é um nitrogênio como parte de um núcleo fenotiazina; e (6) piperidinas, nas quais o X é um carbono ligado a um anel piperidina. A azelastina, um composto usado apenas topicamente na mucosa nasal, é uma ftalazinona e não está estruturalmente relacionada a essas categorias.

A Tabela 22-2 mostra as estruturas químicas de compostos representativos de cada uma das principais classes de anti-histamínicos H_1. Apesar da sua heterogeneidade estrutural, os anti-histamínicos mais antigos têm apenas pequenas diferenças quanto às propriedades farmacológicas, principalmente no que se refere à potência, duração da ação e intensidade dos efeitos em outros sistemas. Nas últimas duas décadas foram desenvolvidos vários anti-histamínicos H_1 cuja principal diferença em relação aos mais antigos é a relativa ausência de efeitos centrais.[1,48] Por causa dessa diferença, este grupo de agentes, que são predominantemente derivados da piperidina e incluem a fexofenadina, a levocabastina e loratadina, são frequentemente denominados *anti-histamínicos de segunda geração* para distingui-los dos anti-histamínicos mais antigos, ditos *de primeira geração*. Outros anti-histamínicos H_1 de segunda geração incluem a acrivastina (uma alquilamina), a cetirizina (uma piperazina) e a azelastina (a ftalazinona).

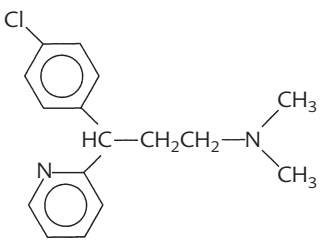
Efeitos farmacológicos

Os anti-histamínicos H_1 exercem vários efeitos. Embora a base de alguns desses efeitos seja obscura, muitos claramente resultam do antagonismo da histamina. Esses agentes podem inibir a contração da musculatura lisa gastrintestinal e brônquica, o aumento da permeabilidade vascular, e o edema e o prurido componentes da "tríplice resposta". Embora os anti-histamínicos H_1 não bloqueiem a secreção gástrica induzida pela histamina, eles antagonizam as secreções aumentadas das glândulas salivares e lacrimais, e o aumento da liberação de epinefrina pela medula supra-renal estimulada pela histamina. Assim como para muitos outros inibidores farmacológicos, o mecanismo básico de ação pode ser explicado em termos de um bloqueio competitivo dos receptores; isto é, os anti-histamínicos parecem interagir com os receptores H_1 na célula-alvo, acarretando redução da disponibilidade desses receptores para a histamina. Essa interação é reversível, ou competitiva, dado que a inibição produzida por uma dada concentração do anti-histamínico pode ser revertida pelo aumento da concentração de histamina (Fig. 22-3).

Nenhuma evidência indica que os anti-histamínicos interfiram com a síntese, a liberação ou a biotransformação da histamina. A cetirizina parece ser peculiar entre os anti-histamínicos por causa de relatos de atividade antieosinofílica, e desta forma inibe a fase tardia da inflamação além de seus efeitos anti-histamínicos mais imediatos.[49,52]

TABELA **22-2**

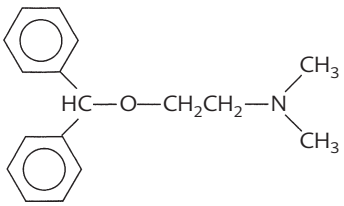
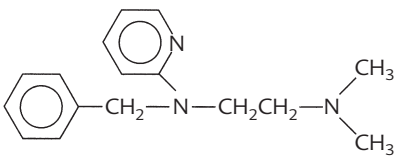
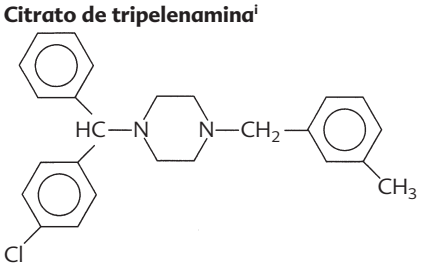
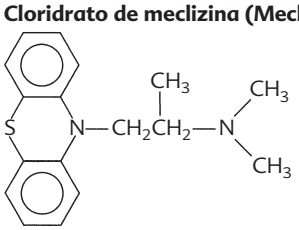
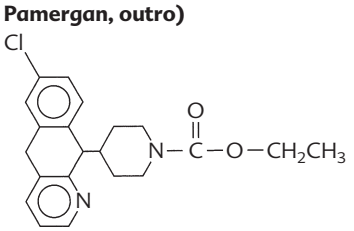
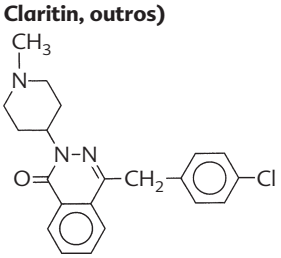
Classificação Química, Estruturas Representativas e Posologias dos Principais Anti-histamínicos

CLASSE	COMPOSTO REPRESENTATIVO* (NOME COMERCIAL)	DOSE USUAL PARA ADULTOS (ORAL)	DURAÇÃO DA AÇÃO	OUTROS COMPOSTOS DA MESMA CLASSE
Alquilaminas	 **Maleato de clorfeniramina (em associações como Descon, Diatyl, outras)**	4 mg	4—6 h	Acrivastina†: 8 mg, 6—8 h Maleato de bronfeniramina (em associações como Decongex Plus, Dimetapp, outras): 4 mg, 4—6 h Maleato de dexclorfeniramina (Polaramine, Polaratin, outros): 2 mg, 4—6 h Cloridrato de triprolidina (Actifedrin, Trifedrin): 2,5 mg, 4—6 h

Continua

TABELA **22-2**

Classificação Química, Estruturas Representativas e Posologias dos Principais Anti-histamínicos — cont.

CLASSE	COMPOSTO REPRESENTATIVO* (NOME COMERCIAL)	DOSE USUAL PARA ADULTOS (ORAL)	DURAÇÃO DA AÇÃO	OUTROS COMPOSTOS DA MESMA CLASSE
Etanolaminas	 **Cloridrato de difenidramina (Difenidrin, Trimedal Alergia)**	25-50 mg	6-8 h	Maleato de carbinoxamina (em associações como Naldecon, Nasaliv, outras): 4-8 mg, 6,8 h Fumarato de clemastina (Agasten): 1,34-2,68 mg, 8-12 h) Dimenidrinato (Dramin, Emebrid): 50—100 mg, 4-6 h Succinato de doxilamina (em associações como Silencium, Silomat Plus, outras): 12,5-25 mg, 4-6 h
Etilenodiaminas	 **Citrato de tripelenamina**[i]	25-50 mg	4-6 h	Maleato de mepiramina1 (em associações como Nariflux, Nasopan, outras): 25-50 mg, 6-8 h
Piperazinas	 **Cloridrato de meclizina (Meclin)**	25-50 mg	24 h	Dicloridrato de buclizina (Buclina): 50 mg, 4-12h Dicloridrato de cetirizina (Cetihexal, Zyrtec, outros): 5-10 mg, 24 h Cloridrato de ciclizina[i]: 50 mg, 4-6 h Cloridrato de hidroxizina (Hixizine, Prurizin): 50-100 mg, 6-24 h Pamoato de hidroxizina[i]: 50-100 mg, 6-24 h
Fenotiazínicos	 **Cloridrato de prometazina (Fenergan, Pamergan, outro)**	12,5-25 mg	4-12 h	Cloridrato de metdilazina[i]: 8 mg, 6-12 h Tartarato de trimeprazina[i]: 2,5 mg, 6h
Piperidinas	 **Cloridrato de loratadina (Clarilerg, Claritin, outros)**	10 mg	24 h	Maleato de azatadina[i]: 1-2 mg, 8-12 h Cloridrato de ciproeptadina[ii] (em associações como Cobactin, Cobavital, outras): 4 mg, 6-8 h Cloridrato de fexofenadina (Allegra, Fexolerg, outros): 60 mg, 12 h Cloridrato de levocabastina[i]: tópico Tartarato de fenindamina[i]: 25 mg, 4-6 h
Ftalazinonas	 **Cloridrato de azelastina (Rino-Lastin)**	274 µg (aplicação nasal tópica; por narina)	8-12 h	

Os anti-histamínicos H_1 de segunda geração são: acrivastina, azelastina, cetirizina, desloratadina, fexofenadina, levocabastina, levocetirizina e loratadina.
Os bloqueadores de receptores H_1 de histamina usados em oftalmologia são: emedastina, epinastina, cetotifeno e olopatadina.
*As fórmulas estruturais apresentadas são as bases livres.
Notas da Revisão Científica:
[i]Não disponível no Brasil atualmente.
[ii]A ciproeptadina atua também como antagonista de receptores de serotonina.

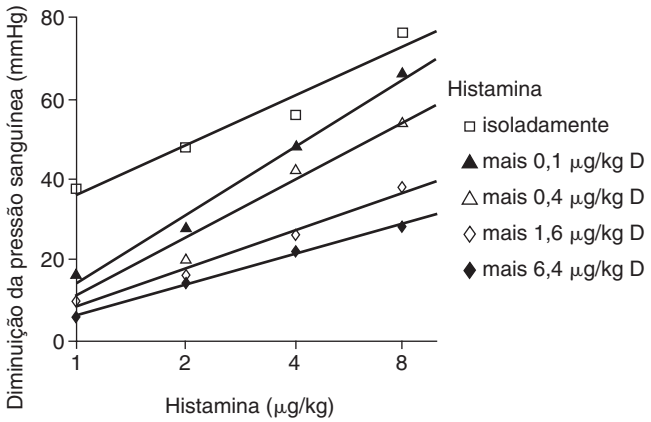


FIGURA **22-3** Curvas log dose-resposta ilustrando o antagonismo competitivo da histamina pela difenidramina (*D*). As diminuições da pressão arterial (*ordenadas*) causadas por doses intravenosas crescentes de histamina (*abscissas*) foram determinadas em cães anestesiados. Os animais receberam difenidramina (0,1 a 6,4 μg/kg) acompanhada pelas mesmas doses crescentes de histamina. (Dados de Chen G, Russel D: A quantitative study of blood pressure response to cardiovascular drugs and their antagonists. *J Pharmacol Exp Ther* 99:401-408, 1950.)

No que se refere ao antagonismo da histamina, a ação dos anti-histamínicos H_1 é específica, i.e., os anti-histamínicos H_1 "revertem" os efeitos da histamina por inibir sua ação adicional, mas não possuem em si nenhuma ação oponente direta. Em contraste, a epinefrina antagoniza de forma não específica a histamina por exercer seus próprios efeitos, tais como vasoconstrição, broncodilatação e diminuição da motilidade gastrintestinal. Esse tipo de antagonismo é algumas vezes denominado *fisiológico*. A distinção é importante para compreender por que um antagonista fisiológico como a epinefrina é um agente mais eficaz que um anti-histamínico no tratamento da toxicidade sistêmica da histamina.

Como previamente indicado, a musculatura lisa brônquica de cobaias é extremamente sensível à histamina e baixas doses podem desencadear um broncospasmo letal. Contudo, a administração prévia de um anti-histamínico H_1 como a mepiramina pode proteger a musculatura lisa respiratória desses animais de uma dose de histamina 100 vezes superior à dose letal. Esses agentes podem similarmente proteger cobaias contra os efeitos da histamina liberada durante a anafilaxia experimental. No homem a situação é diferente. Embora os anti-histamínicos H_1 possam antagonizar a contração da musculatura respiratória humana induzida pela histamina *in vitro*, esses agentes não são eficazes no alívio do broncospasmo associado a asma, anafilaxia e outras reações alérgicas. Essa ineficácia é em parte causada pelo envolvimento de outros autacoides além da histamina na mediação do broncospasmo alérgico em seres humanos. Essas substâncias incluem os leucotrienos e as cininas, contra os quais os anti-histamínicos clássicos mostram antagonismo discreto.

No sistema vascular humano, os anti-histamínicos H_1 são eficazes no antagonismo do aumento da permeabilidade vascular e consequente formação de edema induzido pela histamina, mas seus efeitos na vasodilatação causada pelo autacoide são mais complexos. Os anti-histamínicos H_1 podem prevenir a vasodilatação estimulada por pequenas doses de histamina; entretanto, para bloquear grandes doses é necessária uma combinação de antagonistas H_1 e H_2. Esse achado indica que ambos os subtipos de receptores medeiam os efeitos vasculares da histamina, a qual apresenta maior afinidade por receptores H_1.[35, 47] A pequena estimulação cardíaca direta produzida pela histamina é pouco afetada pelos anti-histamínicos H_1, dado que essa estimulação resulta predominantemente da estimulação de receptores H_2.

A sedação é uma característica comum de doses terapêuticas de todos os anti-histamínicos H_1, exceto os agentes de segunda geração. Ela é usualmente manifestada por sonolência e pode ser acompanhada por lassidão, fadiga, vertigem e falta de coordenação. A sedação é mediada pela inibição de receptores H_1 cerebrais.[38] A capacidade de provocar sedação varia amplamente entre os anti-histamínicos de primeira geração disponíveis. Os mais ativos são as etanolaminas e as fenotiazinas, enquanto as alquilaminas têm a menor incidência de sedação.[46] Outro efeito central dos anti-histamínicos de H_1 de primeira geração clinicamente útil é a inibição da náusea e do vômito, especialmente associados à cinetose. Esses agentes também possuem atividade antiparkinsoniana moderada. Grandes doses de anti-histamínicos H_1 de primeira geração podem causar estimulação do SNC que pode chegar a convulsões. Certo grau de estimulação — inquietação ou insônia — pode ser ocasionalmente encontrado, mesmo com doses terapêuticas.

Embora a histamina esteja presente no cérebro e se acredite que ela desempenhe um papel como neurotransmissor, o mecanismo dos efeitos centrais dos anti-histamínicos H_1 não está completamente esclarecido. Demonstrou-se que os antagonistas de receptores H_1 têm a capacidade de bloquear despolarizações induzidas pela histamina em cortes da região cortical do cérebro de humanos[38], fato que pode explicar os efeitos sedativos dos anti-histamínicos. Embora com o uso prolongado desenvolva-se usualmente certo grau de tolerância aos efeitos sedativos dos anti-histamínicos H_1, nenhuma redução concomitante dos efeitos anti-histamínicos periféricos foi observada. Sugeriu-se que as atividades anticinetose e antiparkinsoniana dos anti-histamínicos H_1 são causadas por uma ação bloqueadora de receptores colinérgicos centrais.

A atividade antimuscarínica é uma característica da maioria dos anti-histamínicos H_1 de primeira geração. A diminuição da secreção salivar associada ao seu uso está amplamente relacionada com essa ação. Os anti-histamínicos H_1 de segunda geração apresentam pequena ou nenhuma atividade antimuscarínica. A maioria dos anti-histamínicos apresenta algum grau de atividade anestésica local. Esta propriedade é notável principalmente para difenidramina, prometazina, mepiramina e tripelenamina, e tem sido usada clinicamente em Odontologia.[29,53]

Absorção, destino e eliminação

Como um grupo, os anti-histamínicos H_1 mais antigos são bem absorvidos após administração oral ou parenteral. O início dos efeitos ocorre de 15 a 20 minutos após administração oral. Os efeitos em geral alcançam um máximo em 1 a 2 horas e prolongam-se durante 4 a 6 horas, embora a duração seja maior para alguns agentes (Tabela 22-2). Em contraste, a maioria dos anti-histamínicos H_1 de segunda geração tem duração de ação consideravelmente maior. A loratadina é transformada em um metabólito ativo cuja meia-vida de eliminação média é superior a 24 horas, o que permite dose única diária.

Após absorção, os anti-histamínicos H_1 de primeira geração distribuem-se amplamente nos líquidos orgânicos. Entretanto, a loratadina e outros agentes de segunda geração atravessam pouco a barreira hematencefálica e dificilmente são detectados no tecido cerebral.[7] Essa incapacidade de acesso ao SNC explica em grande parte a quase completa ausência de sedação com esses fármacos. A levocabastina é um anti-histamínico H_1 de segunda geração que é usado apenas topicamente.

Embora a biotransformação dos anti-histamínicos H_1 de primeira geração não tenha sido intensivamente estudada, a atividade desse grupo parece ser terminada por conversão a metabólitos inativos através de hidroxilação hepática.[34] O anti-histamínico de segunda geração cetirizina é um metabólito do agente de primeira geração hidroxizina.

Os anti-histamínicos de segunda geração são extensamente metabolizados no fígado pela enzima microssômica CYP3A4 (Cap. 2). Em alguns casos, tais como a loratadina, esse metabolismo origina metabólitos ativos.[45] A administração concomitante de outros agentes metabolizados pela mesma enzima pode reduzir a biotransformação desses anti-histamínicos em particular. O metabolismo de outros anti-histamínicos H_1 de segunda geração (p. ex., acrivastina e cetirizina) não origina compostos ativos, e são eliminados na urina predominantemente na forma inalterada.

Usos terapêuticos gerais

A introdução dos anti-histamínicos na clínica médica estimulou grande interesse nesses agentes e sua aplicação nos estados patológicos presumidamente causados por liberação de histamina. O entusiasmo inicial pelos anti-histamínicos frequentemente levou ao seu uso irracional em várias situações clínicas. Embora a experiência posterior tenha trazido uma melhor compreensão sobre as indicações terapêuticas e as limitações dos anti-histamínicos, eles ainda são usados mesmo quando a sua eficácia clínica é questionável ou quando outros agentes seriam mais apropriados.

O principal uso dos anti-histamínicos H_1 é no controle das manifestações de várias condições alérgicas — isto é, reações resultantes da interação antígeno-anticorpo em que ocorre liberação de histamina. Os anti-histamínicos não possuem qualquer efeito sobre a interação entre antígenos e anticorpos ou sobre a liberação da histamina advinda dessa interação, mas atuam antagonizando competitivamente a ligação da histamina liberada ao seu receptor. Esse mecanismo de ação tem várias implicações para o uso terapêutico dos anti-histamínicos. Isso significa que esses agentes não podem alterar a base alérgica de uma determinada doença, mas podem apenas promover alívio de alguns dos seus sintomas. Significa também que os anti-histamínicos são mais eficazes quando administrados antes da liberação da histamina. Após a liberação, o anti-histamínico pode apenas reduzir os efeitos indesejáveis, em contraste com os antagonistas fisiológicos, que podem revertê-los. Por fim, a natureza competitiva da ação dos anti-histamínicos significa que a eficácia desses agentes em determinada situação depende das concentrações relativas do agonista e do antagonista. Na eventualidade de quantidades substanciais de histamina liberada, local ou sistemicamente, os efeitos adversos dos anti-histamínicos podem impedir que se atinja uma concentração de antagonista suficiente para ser clinicamente eficaz.

As aplicações clínicas dos anti-histamínicos H_1 podem ser resumidas como segue:

1. Os anti-histamínicos H_1 são em geral úteis para o tratamento de alergias nasais de natureza sazonal (p. ex., febre do feno) ou permanente (não sazonal) pois aliviam a rinorreia, os espirros, o lacrimejamento, e a coceira nos olhos e na mucosa nasal.[6] Quando aplicada topicamente na mucosa nasal, a azelastina mantém sua ação durante 12 horas.[27] Essa via de administração minimiza os efeitos sistêmicos indesejáveis tais como a sedação. Os anti-histamínicos H_1 são menos eficazes na rinite crônica ou vasomotora (não alérgica).[46] Os anti-histamínicos são frequentemente associados com descongestionantes, como a pseudoefedrina, para controle dos sintomas alérgicos no trato respiratório superior.
2. Numerosas dermatoses alérgicas podem ser tratadas com anti-histamínicos H_1.[14,46] A urticária aguda e crônica responde favoravelmente a esses agentes. O angioedema também responde à terapia com anti-histamínicos, embora uma crise grave envolvendo a laringe quase certamente irá exigir epinefrina para apropriado tratamento dessa grave complicação. Os anti-histamínicos H_1 podem ser úteis no controle do prurido eczematoso, de dermatites atópicas ou de contato, e de picadas de insetos. Entretanto, em algumas situações (p. ex., dermatite atópica), em geral os corticoides tópicos são mais eficazes. Embora os anti-histamínicos sejam eficazes topicamente no tratamento do prurido e da urticária, sua aplicação tópica também pode causar dermatite alérgica.
3. Na anafilaxia sistêmica, os anti-histamínicos H_1 não possuem qualquer papel terapêutico primário porque não podem controlar nem a profunda hipotensão nem o broncospasmo associados a uma reação anafilática grave. Nessa situação, o agente terapêutico de escolha é o antagonista fisiológico epinefrina. Os anti-histamínicos e os corticoides podem ser administrados por via parenteral como coadjuvantes do antagonista fisiológico, mas apenas após os problemas de risco de vida terem sido controlados. Os anti-histamínicos têm algum valor no tratamento da coceira e das lesões de urticária da doença do soro, embora outras manifestações, como as artralgias, sejam pouco afetadas.
4. Os anti-histamínicos H_1 possuem efeitos discretos quanto às manifestações agudas da asma brônquica. A patogênese da asma brônquica é complexa; como indicado anteriormente e no Capítulo 32, além da histamina estão envolvidos outros mediadores da constrição da musculatura brônquica. Os fármacos de primeira linha usados para aliviar um episódio asmático agudo são os antagonistas de receptores β-adrenérgicos e os corticosteroides. Os anti-histamínicos têm sido usados na tentativa de diminuir a tosse pré-asmática em crianças, embora a eficácia desta terapia não esteja estabelecida.
5. Os anti-histamínicos H_1, particularmente a clorfeniramina, associados com descongestionantes nasais e analgésicos, são amplamente utilizados para alívio sintomático do resfriado comum. Existem dúzias de tais preparações no mercado, o que indica a popularidade dessas medicações. A menos que o resfriado seja sobreposto por uma rinite alérgica, qualquer alívio obtido com essa combinação origina-se predominantemente do ressecamento da mucosa causado pela ação anticolinérgica do anti-histamínico e das ações do vasoconstritor e do analgésico. Os anti-histamínicos isoladamente não possuem valor comprovado, seja na prevenção ou na redução da duração do resfriado comum.
6. Os efeitos centrais dos anti-histamínicos H_1 de primeira geração podem ser usados na prevenção e no tratamento de náuseas e vômitos induzidos pelo movimento. Em geral, esses agentes exercem menor atividade anticinetose que certos anticolinérgicos como a escopolamina. A eficácia de anti-histamínicos individuais varia amplamente; entre eles, a prometazina, a difenidramina, o dimenidrinato e a ciclizina são provavelmente os mais eficazes. Entretanto, os agentes mais eficazes tendem também a ter maiores efeitos sedativos, fato que deve ser considerado por ocasião da seleção de um fármaco anticinetose. Os anti-histamínicos H_1 podem também ser úteis contra náuseas e vômitos em distúrbios vestibulares tais como a doença de Ménière e outras formas de vertigem. Esses fármacos são menos eficazes que a proclorperazina ou a ondansetrona para o controle de náuseas e vômitos após anestesia geral ou associados à gestação, a doenças malignas, à radioterapia e a vários fármacos.
7. Várias preparações comercializadas sem receita médica como hipnóticos contêm anti-histamínicos H_1 por causa do seu efeito sedativo. Uma vez que as quantidades de anti-histamínicos em tais preparações são pequenas, elas são de pequeno valor no que tange à indução do sono. Entretanto, mesmo em maiores doses, os anti-histamínicos são sedativos menos eficazes do que os benzodiazepínicos e outros sedativos hipnóticos. A prometazina é usada como coadjuvante da anestesia geral para produzir sonolência e para prevenir ou controlar a náusea e o vômito induzidos por agentes anestésicos e analgésicos opioides.
8. Alguns outros usos dos anti-histamínicos H_1 incluem a redução dos tremores e da rigidez muscular da doença de Parkinson; o tratamento de cefaleias de causa desconhecida; e o controle de reações não hemolíticas e não pirogênicas à transfusão de sangue. São também úteis no alívio de distonias agudas causadas por fenotiazínicos e outros neurolépticos.

Usos em Odontologia

Os anti-histamínicos H_1 são usados em Odontologia principalmente por suas ações centrais e não por causa de seus efeitos anti-histamínicos específicos. A prometazina, a hidroxizina e a difenidramina podem ser usadas em procedimentos de sedação entre mínima a moderada e como pré-medicação para sedação profunda e anestesia geral (Caps. 18 e 48). O efeito sedativo é aumentado pela administração concomitante de um analgésico opioide; a petidina e a fentanila são comumente usadas com esta finalidade.[25] A administração pré-operatória desses agentes pode também causar certa inibição das secreções salivares e brônquicas, embora possam usar-se fármacos anticolinérgicos mais eficazes caso o controle das secreções seja essencial. Um benefício particular dos anti-histamínicos é sua capacidade de reduzir a náusea e o vômito pós-operatórios em pacientes de ambulatório.

Embora os anti-histamínicos H_1 tenham alguma atividade anestésica local e sua viabilidade como agentes anestésicos locais para procedimentos odontológicos tenha sido demonstrada, eles não são muito utilizados com esse propósito dada a disponibili-

dade de agentes muito mais eficazes (p. ex., lidocaína). A atividade anestésica local dos anti-histamínicos pode ser útil quando o paciente é alérgico aos anestésicos locais convencionais.

Os anti-histamínicos H_1 podem ser usados como agentes secundários no tratamento das reações anafiláticas que possam ocorrer durante o tratamento odontológico. Eles também podem ser de valor no tratamento de lesões alérgicas da mucosa oral e como coadjuvantes no tratamento do edema angioneurótico na região orofacial[ii].

Efeitos adversos

Em doses terapêuticas, os anti-histamínicos H_1 são relativamente isentos de reações adversas graves. Os efeitos colaterais mais comuns são resultantes da depressão do SNC, que é geralmente manifestada como sonolência, diminuição do alerta, letargia e redução da coordenação motora. A incidência da sedação varia conforme o agente em particular, mas em geral as etanolaminas e os fenotiazínicos são o mais sedativos, as etilenodiaminas são intermediárias, e as alquilaminas e as piperazinas são as menos sedativas. Como mencionado previamente, a loratadina e outros anti-histamínicos H_1 de segunda geração são praticamente desprovidos de efeitos sedativos e de outros efeitos centrais. A sedação causada pelos anti-histamínicos pode constituir um problema grave em pacientes cujas atividades diárias requerem alerta mental e coordenação. Em tais casos, pode ser necessário reduzir a posologia ou substituir os agentes. Ocorrem também distúrbios gastrointestinais — náuseas, vômitos e desconforto epigástrico — mas estes são incomuns. As propriedades anticolinérgicas dos anti-histamínicos ocasionalmente causam insônia, tremores, nervosismo e irritabilidade, palpitação, taquicardia, xerostomia, visão embaçada, retenção urinária e constipação. A incidência desses efeitos está relacionada à dose.

Em pacientes que receberam astemizol ou terfenadina (anti-histamínicos H_1 da classe das piperidinas) houve ocorrência de graves distúrbios do ritmo cardíaco.[55] Essas arritmias predominantemente envolvem prolongamento do intervalo QT, resultando em taquicardia ventricular polimórfica (*torsades de pointes*) (Cap. 24), cujas consequências podem ser fatais. Tais efeitos cardiotóxicos em geral ocorrem quando as concentrações plasmáticas dos fármacos estão aumentadas em consequência tanto de doses excessivas quanto de alteração do metabolismo hepático. Esta última pode ocorrer como resultado de função hepática comprometida ou da administração concomitante de certos fármacos, especialmente antibióticos macrolídeos (eritromicina e, em menor extensão, claritromicina) e antifúngicos azoicos (cetoconazol e itraconazol) que se ligam à enzima CYP3A4 e interferem com o metabolismo dos anti-histamínicos. Por causa desse problema incomum, porém importante, a terfenadina e o astemizol foram voluntariamente retirados do mercado nos EUA na década passada. Embora a loratadina seja metabolizada pela CYP3A4, ela não parece aumentar o intervalo QT quando usada isoladamente ou em associação com fármacos que interagem com a terfenadina e o astemizol. A fexofenadina, a cetirizina e a acrivastina não têm sido associadas a essas arritmias ou interações medicamentosas.

Grandes doses de anti-histamínicos podem causar pronunciada estimulação no SNC, que se manifesta por alucinações, excitação e distúrbio motores, tais como tremores e convulsões. As mortes por superdosagem ocorrem quase invariavelmente fora do uso terapêutico (p. ex., envenenamento acidental em casa).

Podem ocorrer reações alérgicas a anti-histamínicos H_1; elas são mais frequentes após aplicação tópica que após administração oral e podem complicar o tratamento das lesões alérgicas da pele ou da mucosa oral. As reações alérgicas podem assumir a forma de erupções urticariformes, eczematosas, bolhosas ou em petéquias; erupções medicamentosas fixas; ou, mais raramente, anafilaxia.

Assim como com a maioria dos fármacos, há relatos de várias discrasias sanguíneas (anemia hemolítica, agranulocitose, pancitopenia e trombocitopenia) após o uso de anti-histamínicos. Pacientes sob tratamento com anti-histamínico durante longo prazo devem ser periodicamente monitorados. Embora certos anti-histamínicos H_1 piperazínicos tenham demonstrado ser teratogênicos em alguns modelos experimentais em animais, não existe nenhuma evidência clínica indicando que os anti-histamínicos causem defeitos congênitos em humanos. Entretanto, deve evitar-se o uso desses fármacos durante o primeiro trimestre da gestação. Levantou-se a suspeita de que a doxilamina podia causar defeitos congênitos quando usada como fármaco antinauseoso durante a gravidez. Vários estudos mostraram não haver aumento de defeitos congênitos com a doxilamina, embora não se possa excluir que o fármaco seja discretamente teratogênico.

Devido a suas propriedades sedativas, os anti-histamínicos H_1 podem potencializar os efeitos depressores centrais de outros agentes, tais como os barbitúricos, analgésicos opioides, anestésicos gerais e álcool. Embora tal interação possa ser deliberadamente provocada, como o uso pré-anestésico da prometazina, essas combinações deveriam por outro lado ser evitadas ou monitoradas escrupulosamente. Dado que os anti-histamínicos possuem propriedades antimuscarínicas, eles podem produzir manifestações de bloqueio colinérgico excessivo se durante a terapia forem administrados com outros fármacos anticolinérgicos. A maior probabilidade é que tais manifestações (p. ex., xerostomia, constipação, visão embaçada) serão de caráter mais problemático do que grave. O uso por longos períodos pode ter consequências importantes; caso haja persistência de xerostomia, pode haver maior incidência de cáries. Os anti-histamínicos H_1 de segunda geração não possuem efeitos antimuscarínicos.

Os anti-histamínicos são variavelmente excretados no leite materno. Uma vez que as crianças, especialmente os recém-nascidos ou prematuros, estão sob maior risco de efeitos adversos, deve-se evitar o uso de anti-histamínicos em mulheres que estão amamentando. Os anti-histamínicos, similar a outros fármacos anticolinérgicos, podem inibir a lactação.

Preparações e doses de fármacos usados em Odontologia

A utilidade terapêutica dos anti-histamínicos H_1 pode ser contemplada por relativamente poucos agentes. Em vista da disponibilidade de numerosas formulações, aos clínicos cabe a tarefa de selecionar o fármaco mais eficaz com o menor número de efeitos colaterais. Em função dos poucos dados quantitativos para servir de base para essa escolha, os clínicos devem selecionar um ou dois representantes bem conhecidos de cada classe e familiarizar-se com suas indicações e limitações terapêuticas. Essas seleções podem ser modificadas quando forem disponibilizadas evidências convincentes da vantagem oferecida por outro agente. Devido à ausência de efeitos sedativos e anticolinérgicos, a segunda geração de anti-histamínicos H_1 parece preencher esse critério. Entretanto, estes fármacos são caros, e são frequentemente mais bem reservados a pacientes intolerantes aos fármacos de primeira geração bem estabelecidos. Em Odontologia, o singular perfil farmacológico dos agentes de segunda geração os exclui da maioria das aplicações, visto que os efeitos sedativos e anticolinérgicos são resultados frequentemente desejáveis.

A Tabela 22-2 apresenta as doses orais de exemplos de cada uma das grandes classes de anti-histamínicos H_1. Para mais informações para a prescrição o leitor deve consultar uma referência padrão para esse propósito.[30]

Antagonistas de Receptores H_2

Química e classificação

Os antagonistas de receptores H_2, ou anti-histamínicos H_2, são basicamente análogos estruturais da histamina (Fig. 22-4). Duas mudanças na molécula de histamina são necessárias para que o composto manifeste atividade bloqueadora sobre os receptores H_2.[13] Uma delas é a modificação do anel de imidazol ou sua substituição por um anel furano ou tiazol. Uma segunda modificação é a presença de uma cadeia de conexão flexível ligada a um substituinte polar capaz de ligar-se a hidrogênio.

O primeiro composto descoberto com capacidade de bloquear os receptores H_2 foi a burimamida.[3] A pequena absorção oral e as propriedades agonistas parciais desse agente levaram à pesquisa em busca de congêneres ativos. O primeiro deles a ser testado foi a metiamida.[4] Embora a metiamida seja eficaz por via

[ii]Nota da Revisão Científica: Também conhecido como edema de Quincke.

oral, durante os ensaios clínicos causava uma neutropenia irreversível. Acreditando-se que a porção tioureia na cadeia lateral da metiamida era a responsável por esse efeito adverso, o grupo tioureia foi substituído por um grupo cianoguanidina. O composto resultante, a cimetidina, tornou-se disponível para uso clínico em 1977.[20] Logo em seguida, a ranitidina foi aprovada. Esta última difere da cimetidina e de anti-histamínicos H_2 prévios por conter um anel furano em vez de ser um derivado imidazólico. Posteriormente, dois outros antagonistas H_2, a famotidina e a nizatidina, foram aprovados para uso. Diferentemente da cimetidina e da ranitidina, a base estrutural da famotidina e da nizatidina é um anel tiazólico (Fig. 22-4).

Algumas diferenças entre os anti-histamínicos H_1 e H_2 são óbvias. Os anti-histamínicos H_1 possuem anéis aril ou heteroaril que são altamente lipofílicos, com pouca semelhança em relação ao anel imidazólico da histamina. Suas cadeias laterais usualmente têm um grupo amônio e ficam em geral carregadas positivamente em pH fisiológico. Em contraste, os anti-histamínicos H_2 têm um anel imidazol modificado ou outro anel heterocíclico e uma cadeia lateral polar, mas não carregada. Os anti-histamínicos H_2 são hidrofílicos; essa propriedade pode ser responsável pela sua fraca atuação no SNC e como anestésicos locais.[13]

Efeitos farmacológicos

Os anti-histamínicos H_2 são potentes antagonistas competitivos da histamina. Devido ao fato de os receptores H_2 estarem fortemente envolvidos na função secretória da mucosa gástrica, esses compostos causam acentuada redução da produção de H^+, da atividade da pepsina e do volume total de secreção gástrica (Fig. 22-5). A inibição da secreção pode observar-se em estado de jejum ou após estimulação com alimentos, histamina, betazol, pentagastrina ou cafeína.

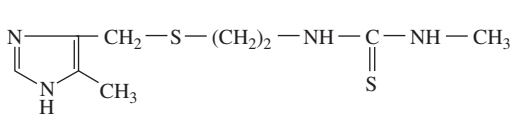
Embora os receptores H_2 sejam encontrados em muitos tecidos, incluindo a musculatura lisa vascular e brônquica, os anti-histamínicos H_2 exercem poucos efeitos importantes em outras funções fisiológicas além da secreção gástrica. Em certas situações, como no antagonismo de uma hipotensão induzida pela histamina, a combinação de anti-histamínicos H_1 e H_2 é mais eficaz que o uso de cada um isoladamente, o que sugere o envolvimento tanto de receptores H_1 como H_2 nesses casos.

Absorção, destino e eliminação

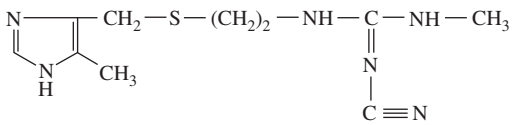
Com exceção da famotidina, os anti-histamínicos H_2 são rápida e completamente absorvidos após administração oral. Em graus variáveis, todos sofrem degradação metabólica de primeira passagem no fígado, acarretando uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 50% para a cimetidina, a ranitidina e a famotidina, e mais de 90% para a nizatidina. Após a absorção, os anti-histamínicos H_2 em geral distribuem-se na água total do organismo. As concentrações terapêuticas são atingidas em aproximadamente 1 a 2 horas. A meia-vida de eliminação é de 2 a 3,5 horas, exceto para a nizatidina, que tem meia-vida de 1 a 1,5 hora. A eliminação urinária dos compostos originais corresponde a 60% a 70% da dose injetada de cada fármaco. O remanescente é oxidado; o metabólito principal é o sulfóxido, e a eliminação ocorre na urina e nas fezes. A cimetidina (300 mg),o agente menos potente, reduz a secreção gástrica em pelo menos 80% durante 4 a 5 horas, enquanto a famotidina (20 mg), o mais potente, age durante 10 a 12 horas. Devido à relativa segurança desses fármacos, a duração do efeito pode ser ampliada com o aumento das doses.

Usos terapêuticos gerais

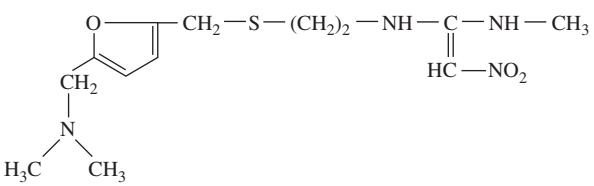
Demonstrou-se que o *Helicobacter pylori* tem participação na patogênese da maioria das úlceras pépticas. Este microrganismo é um coco Gram-negativo que pode colonizar a superfície da mucosa gástrica e provocar uma gastrite inflamatória. Duas linhas de evidência implicam o *H. pylori* na úlcera péptica. Primeiro, ele é encontrado na maioria dos casos (70% a 90%) de gastrite ativa ou úlceras duodenais. Segundo, a erradicação do micro-organismo com terapia antimicrobiana apropriada frequentemente leva à remissão dos sintomas, curando a úlcera e prevenindo sua recorrência. O fato de o *H. pylori* poder ser encontrado em indivíduos sadios sugere que outros fatores de risco também estão envolvidos na gênese da doença. Essas observações alteraram a terapêutica convencional da úlcera péptica; na atualidade as medidas anti-infecciosas direcionadas contra o *H. pylori* são frequentemente combinadas com o controle da secreção de ácido gástrico empregando anti-histamínicos H_2. O leitor pode consultar uma revisão de consenso para uma discussão mais detalhada da associação entre úlcera péptica e infecção por *H. pylori* e para informar-se sobre estratégias anti-infecciosas para a eliminação desse proposto



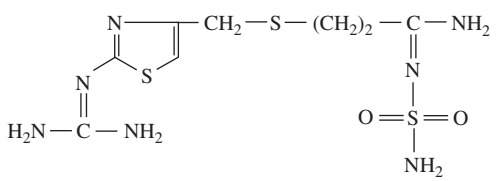
Metiamida



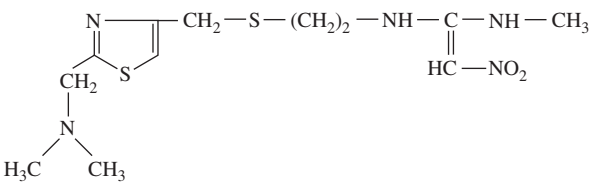
Cimetidina



Ranitidina



Famotidina



Nizatidina

FIGURA **22-4** Fórmulas estruturais de alguns antagonistas de receptores H_2.

patógeno.[32] O Capítulo 33 também discute a terapêutica antibiótica para o *H. pylori*.

Os anti-histamínicos H_2 são usados clinicamente por sua acentuada capacidade de inibir tanto a secreção basal como estimulada de ácido gástrico. Eles foram aprovados para uso em uma ampla variedade de distúrbios gastrintestinais nos quais os sintomas podem ser aliviados por redução da secreção de ácido gástrico, levando à cura e prevenindo a recorrência da doença previamente solucionada. As indicações especificamente aprovadas incluem úlcera duodenal (ativa ou em manutenção), úlcera gástrica ativa, doença de refluxo gastroesofágico e condições hipersecretórias patológicas (p. ex., doença mastocitária sistêmica e doença de Zollinger-Ellison).[12,37] Os anti-histamínicos H_2 são geralmente administrados por via oral, mas também estão disponíveis formulações parenterais (exceto a nizatidina) para supressão aguda da secreção de ácido gástrico. A dosagem oral pode ser administrada uma vez ou duas vezes ao dia; caso seja em dose única diária, o melhor é administrar a dose antes de dormir com o sentido de bloquear a secreção noturna de ácido gástrico.

O uso principal dos anti-histamínicos H_2 é no tratamento de úlceras gástricas ativas benignas e na profilaxia e tratamento de úlceras duodenais ativas. Todos os agentes atualmente disponíveis (cimetidina, ranitidina, famotidina e nizatidina) em doses adequadas têm-se mostrado igualmente eficazes na supressão da secreção de ácido gástrico (em até 90%) e em acelerar a cicatrização das úlceras duodenais e, em menor extensão, das úlceras gástricas.[11] A cicatrização das úlceras geralmente ocorre dentro de 2 a 4 meses de tratamento; se a cura não é alcançada nesse período, é improvável que a continuação do tratamento tenha sucesso. Embora a cimetidina e outros anti-histamínicos H_2 tenham sido usados no tratamento de sangramento gastrintestinal alto causado por doença hepática, tal como a cirrose, pouca evidência suporta sua eficácia nessas condições. Finalmente, os anti-histamínicos H_2 podem ser usados antes da anestesia geral, particularmente em pacientes com obstrução gastrintestinal, para elevar o pH gástrico e reduzir o risco de pneumonia asséptica caso o conteúdo gástrico seja aspirado durante a indução.

Após sua introdução há mais de 20 anos, os antagonistas de receptores H_2 tornaram-se um dos grupos de fármacos mais amplamente prescritos no mundo. Seu uso vem diminuindo consideravelmente nos últimos anos devido à introdução dos inibidores da bomba de prótons (Cap. 33). A U.S. Food and Drug Administration atualmente permite a comercialização sem receita dos quatro anti-histamínicos H_2 atualmente disponíveis para o alívio sintomático da azia, da indigestão ácida (hipercloridria) ou "acidez" estomacal. Essa decisão foi reflexo do extensivo uso de anti-histamínicos H_2 previamente dispensados com receita para condições não aprovadas, reconhecendo também a relativa segurança desses agentes para uso sem supervisão. Entretanto, tal uso pode implicar o risco de retardar o diagnóstico de doenças mais graves, como úlcera péptica ou câncer gástrico.

Como comentado previamente, o tratamento da doença de refluxo gastroesofágico e das úlceras gastroduodenais atualmente baseia-se principalmente em inibidores da bomba de prótons em função de sua superioridade para as formas clinicamente mais significativas desses distúrbios. Consequentemente, o uso de anti-histamínicos H_2 com prescrição declinou. Em vista de seu início de ação mais rápido e seu menor custo, os anti-histamínicos H_2 ainda têm preferência de uso pelo próprio paciente para sintomas infrequentes ou leves de distúrbios acidopépticos.

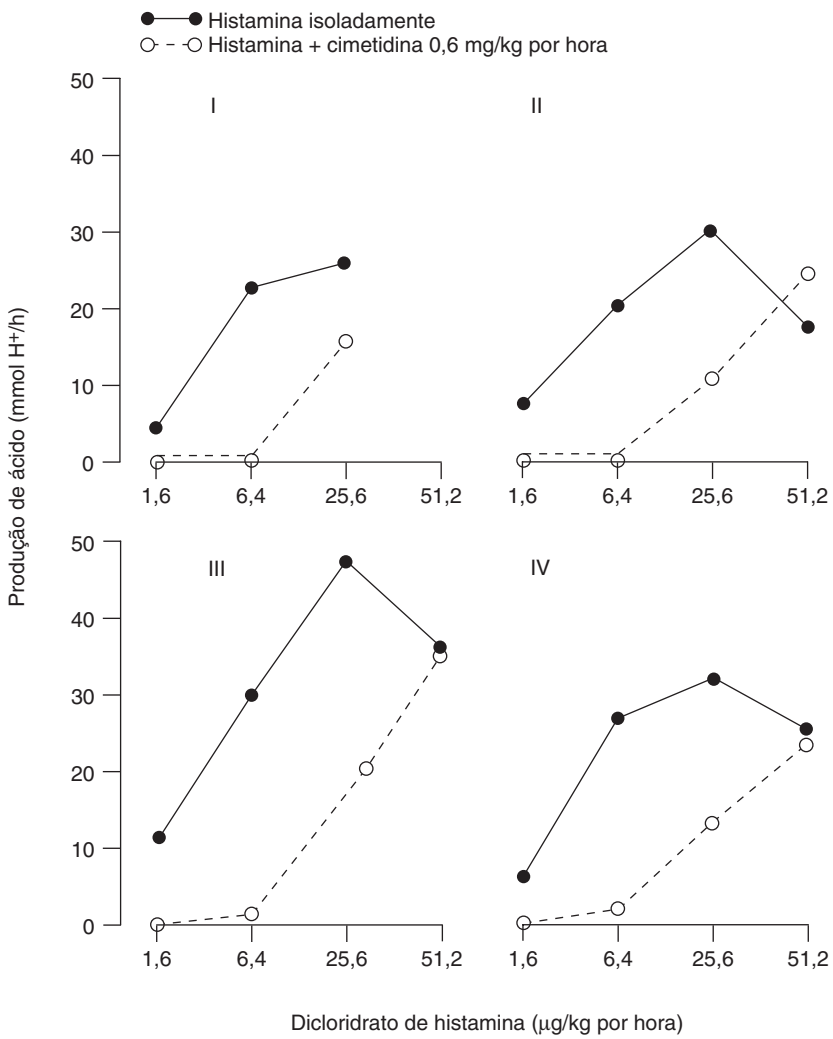


FIGURA **22-5** Efeito inibitório da cimetidina sobre a secreção de ácido gástrico estimulada pela histamina em seres humanos. Infundiu-se dicloridrato de histamina, em doses de 1,6 a 51,2 μg/kg por hora intravenosamente, na ausência ou presença de cimetidina em dose de 0,6 mg/kg por hora, durante 105 minutos. Quando a cimetidina foi utilizada, sua administração iniciou-se 15 minutos antes do início da infusão com histamina. O suco gástrico foi coletado a intervalos de 15 minutos e analisado quanto à concentração de ácido; os últimos quatro intervalos de 15 minutos foram usados para estabelecer as curvas dose-resposta. Os dados apresentados são resultados individuais de quatro indivíduos adultos normais (*I-IV*). (De Aadland E, Berstad A: Inhibition of histamine- and pentagastrin-stimulated gastric secretion by cimetidine in man. In Creutzfeldt W, editor: *Cimetidine*, Amsterdam, 1978, Excerpta Medica Foundation.)

Efeitos adversos

A impressão inicial de que a cimetidina era em geral isenta de efeitos adversos graves tem sido validada com o passar do tempo e o extenso uso clínico. Anti-histamínicos H_2 de introdução mais recente parecem ser similarmente bem tolerados por muitos pacientes. Também tornou-se claro que a cimetidina e, em menor extensão, outros anti-histamínicos H_2, podem causar várias reações tóxicas e efeitos colaterais.[26,40] A maioria das respostas indesejáveis não parece ter relação óbvia direta com o bloqueio dos receptores H_2, embora esta impressão possa ser simplesmente resultado de nossa compreensão incompleta sobre a presença e as funções dos receptores H_2 em outros tecidos além da mucosa gástrica.

Os efeitos adversos mais comuns da cimetidina manifestam-se no SNC. São muito variáveis, indo desde sintomas menores (tontura, letargia e fadiga) até distúrbios mais graves (confusão mental, delírio, contrações musculares focais, alucinações e convulsões). Os efeitos centrais frequentemente parecem ser dose-dependentes e são mais comumente observados em pacientes idosos ou em pacientes com comprometimento das funções hepática ou renal.

A cimetidina exerce muitos efeitos sobre as funções endócrinas que são geralmente menores e reversíveis com a cessação do tratamento. Destes efeitos o mais notável é a ginecomastia; outros são elevação das concentrações séricas de prolactina, galactorreia, perda da libido, impotência e redução da contagem de espermatozoides. Em muitos pacientes tratados com cimetidina ocorre discreto porém definido aumento das concentrações séricas de creatinina. Esse efeito não está associado a outras alterações da função renal e desaparece pela suspensão do fármaco. A depressão dos granulócitos associada à metiamida não parece ser um problema com a cimetidina, mas há relatos de neutropenia, granulocitopenia e trombocitopenia transitórias. É difícil relacionar a cimetidina com um efeito supressor direto da medula óssea porque os casos relatados quase sempre envolvem o uso concomitante de outros fármacos ou a existência de outras doenças sistêmicas graves. Embora a cimetidina aumente as reações imunológicas mediadas por células, não há evidência sugestiva de que esse fenômeno esteja relacionado a nenhuma das respostas clínicas observadas.

A ocorrência de câncer gástrico em pacientes tratados com cimetidina levou à sugestão de que o agente possa ser carcinogênico. Essa possibilidade não foi provada, e as informações existentes não são suficientes para qualificar a cimetidina como carcinogênica.

Embora a cimetidina inicialmente parecesse não possuir interações medicamentosas significantes, relatos clínicos e estudos laboratoriais subsequentes indicaram uma realidade diferente. Demonstrou-se que a cimetidina aumenta as concentrações sanguíneas de numerosos fármacos, incluindo anticoagulantes orais do tipo varfarina, antidepressivos tricíclicos, diversos benzodiazepínicos, fenobarbital, teofilina, propranolol e outros β-bloqueadores, bloqueadores dos canais de Ca^{2+}, lidocaína, estradiol e fenitoína, criando risco de toxicidade. A base destas interações medicamentosas parece ser a inibição competitiva pela cimetidina das enzimas hepáticas oxidases de função mista responsáveis pelo metabolismo daqueles fármacos.[15] Além disso, a redução do fluxo sanguíneo hepático induzida pela cimetidina pode diminuir a chegada dos fármacos ao fígado, tornando o metabolismo mais lento. Pacientes em uso de cimetidina juntamente com qualquer fármaco constante de uma longa lista devem ser cuidadosamente monito-

ANTI-HISTAMÍNICOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Antagonistas de receptores H_1 — primeira geração	
Alquilaminas	
Bronfeniramina	Em associações: Decongex Plus, Dimetapp
Clorfeniramina	Em associações: Descon, Diatyl
Dexbronfeniramina	Na associação: Winter AP
Dexclorfeniramina	Polaramine, Polaratin
Feniramina	Em associações: Cristalin, Gripeol
Triprolidina	Em associações: Actifedrin, Trifedrin
Etanolaminas	
Clemastina	Agasten
Dimenidrinato*	Dramin, Emebrid
Difenidramina	Difenidrin, Trimedal Alergia
Doxilamina	Em associações: Silencium, Silomat Plus
Carbinoxamina	Em associações: Naldecon, Nasaliv
Feniltoloxamina[i]	—
Etilenodiaminas	
Mepiramina	Em associações: Nariflux, Nasopan
Tripelenamina[i]	—
Piperazinas	
Buclizina	Buclina
Ciclizina[i]	—
Hidroxizina	Hixizine, Prurizin
Meclizina	Meclin
Fenotiazínicos	
Metdilazina[i]	—
Prometazina	Fenergan, Pamergan
Piperidinas	
Azatadina[i]	—
Ciproeptadina	Em associações: Cobactin, Cobavital
Cetotifeno†	Asdron, Neotifen
Fenindamina[i]	—
Outros	
Emedastina†	Emadine
Epinastina†	Relestat, Taler
Olopatadina†	Patanol
Antagonistas de receptores H_1 — segunda geração (não sedativos)	
Alquilamina	
Acrivastina[i]	—
Piperazinas	
Cetirizina	Cetihexal, Zyrtec
Levocetirizina	Zyx
Piperidinas	
Desloratadina	Desalex
Fexofenadina	Allegra, Fexolerg
Levocabastina[i]	—
Loratadina	Clarilerg, Claritin
Ftalazinona	
Azelastina	Rino-Lastin
Antagonistas de receptores H_2	
Cimetidina	Cintag, Tagamet
Famotidina	Famoset, Famox
Nizatidina	Axid
Ranitidina	Antak, Label, Zylium

*O dimenidrinato é um sal cloroteofilinado da difenidramina.
†Para uso tópico oftálmico.
[i]Nota da Revisão Científica: Não disponível no Brasil atualmente.

rados; caso apropriado, deve-se pensar na redução das posologias ou optar pelo uso de agentes alternativos.

A ranitidina, a famotidina e a nizatidina parecem ter menos efeitos adversos que a cimetidina. Estes fármacos não exercem efeitos antiandrogênicos significativos e não influenciam as concentrações séricas de prolactina; seu uso não implica impotência e ginecomastia. A probabilidade de distúrbios mentais é menor com esses fármacos, e não há relatos sobre elevação das concentrações séricas de creatinina com seu uso. Dado que a ligação desses agentes às enzimas do citocromo P450 é muito menos estável que a da cimetidina, eles não inibem significativamente o metabolismo microssômico de outros fármacos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barnett A, Kreutner W: Pharmacology of non-sedating H1 antihistamines. *Agents Actions* 33(Suppl):181-196, 1991.
2. Best CH, Dale HH, Dudley JW, et al: The nature of the vaso-dilator constituents of certain tissue extracts. *J Physiol (London)* 62:397-417, 1927.
3. Black JW, Duncan WA, Durant CJ, et al: Definition and antagonism of histamine H_2-receptors. *Nature* 236:385-390, 1972.
4. Black JW, Duncan WA, Emmett JC, et al: Metiamide-an orally active histamine H_2-receptor antagonist. *Agents Actions* 3:133-137, 1973.
5. Bovet D, Staub A: Action protectrice des éthers phénoliques au cours de l'intoxication histaminique. *Compt Rend Soc de Biol* 124:547-549, 1937.
6. Busse W: New directions and dimensions in the treatment of allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol* 82:890-900, 1988.
7. Carter CA, Wajciechowski NJ, Hayes JM, et al: Terfenadine, a nonsedating antihistamine. *Drug Intell Clin Pharm* 19:812-817, 1985.
8. Code CF: Reflections on histamine, gastric secretion, and the H_2 receptor. *N Engl J Med* 296:1459-1462, 1977.
9. Crawford JM: The gastrointestinal tract. In Cotran RS, Kumar V, Collins T, editors: *Robbins' pathologic basis of disease*, ed 6, Philadelphia, 1999, Saunders.
10. Dale HH, Laidlaw PP: Histamine shock. *J Physiol (London)* 52:355-390, 1919.
11. Deakin M, Williams JG: Histamine H_2-receptor antagonists in peptic ulcer disease: efficacy in healing peptic ulcers. *Drugs* 44:709-719, 1992.
12. Famotidine (Pepcid). *Med Lett Drugs Ther* 29:17-18, 1987.
13. Ganellin CR, Durant GJ, Emmett JC: Some chemical aspects of histamine H_2-receptor antagonists. *Fed Proc* 35:1924-1930, 1976.
14. Goldsmith P, Dowd PM: The new H1 antihistamines: treatment of urticaria and other clinical problems. *Dermatol Clin* 11:87-95, 1993.
15. Hansten PD: Drug interactions of gastrointestinal drugs. In Lewis JH, editor: *A pharmacologic approach to gastrointestinal disorders*, Baltimore, 1994, Williams & Wilkins.
16. Hill SJ: Distribution, properties and functional characteristics of three classes of histamine receptors. *Pharmacol Rev* 42:45-83, 1990.
17. Hofstra CL, Desai PJ, Thurmond RL, et al: Histamine H_4 receptor mediates chemotaxis and calcium mobilization of mast cells. *J Pharmacol Exp Ther* 305:1212-1221, 2003.
18. Hough LB: Genomics meets histamine receptors: new subtypes, new receptors. *Mol Pharmacol* 59:415-419, 2001.
19. Imamura M, Poli E, Omonivi AT, et al: Unmasking of activated histamine H_3 receptors in myocardial ischemia: their role as regulators of exocytotic norepinephrine release. *J Pharmacol Exp Ther* 271:1259-1266, 1994.
20. Jacobs RS, Catania H: Cimetidine. *Drug Intell Clin Pharm* 11:723-726, 1977.
21. Lagunoff D, Martin TW, Read G: Agents that release histamine from mast cells. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 23:331-351, 1983.
22. Levi R, Allan G, Zavecz JH: Cardiac histamine receptors. *Fed Proc* 35:1942-1947, 1976.
23. Lewis T, Grant RT: Vascular reactions of the skin to injury, II: the liberation of a histamine-like substance in injured skin; the underlying causes of factitious urticaria and of wheals produced by burning; and observations upon the nervous control of certain skin reactions. *Heart* 11:209-265, 1924.
24. Ling P, Ngo K, Nguyen S, et al: Histamine H_4 receptor mediates eosinophil chemotaxis with cell shape change and adhesion molecule up-regulation. *Br J Pharmacol* 142:161-178, 2004.
25. Malamed SF: Sedation: a guide to patient management, ed 4, St Louis, 2003, Mosby.
26. McGuigan JE: A consideration of the adverse effects of cimetidine. *Gastroenterology* 80:181-192, 1981.
27. McTavish D, Sorkin EM: Azelastine: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic potential. *Drugs* 38:778-800, 1989.
28. Metcalfe DD, Costa JJ, Burd PR: Mast cells, and basophils. In Gallin JI, Goldstein IM, Snyderman R, editors: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, ed 2, New York, 1992, Raven Press.
29. Meyer RA, Jakubowski W: Use of tripelennamine and diphenhydramine as local anesthetics. *J Am Dent Assoc* 69:112-117, 1964.
30. Mosby's drug consult for health professions, St Louis, 2006, Elsevier.
31. Nathan C: Points of control in inflammation. *Nature* 420:846-856, 2002.
32. NIH Consensus Development Panel on *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease: *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *JAMA* 272:65-69, 1994.
33. Parsons ME: The antagonism of histamine H_2-receptors in vitro and in vivo with particular reference to the actions of cimetidine. In Burland WL, Simkins MA, editors: *Cimetidine. Proceedings of the Second International Symposium on Histamine H_2-Receptor Antagonists*, Amsterdam, 1977, Excerpta Medica Foundation.
34. Peets EA, Jackson M, Symchowicz S: Metabolism of chlorpheniramine maleate in man. *J Pharmacol Exp Ther* 180:464-474, 1972.
35. Powell JR, Brody MJ: Identification and blockade of vascular H_2 receptors. *Fed Proc* 35:1935-1941, 1976.
36. Prell GD, Green JP: Histamine as a neuroregulator. *Annu Rev Neurosci* 9:209-254, 1986.
37. Ranitidine (Zantac). *Med Lett Drugs Ther* 24:111-113, 1982.
38. Reiner PB, Kamondi A: Mechanisms of antihistamine-induced sedation in the human brain: H_1 receptor activation reduces a background leakage potassium current. *Neuroscience* 59:579-588, 1994.
39. Riley JF, West GB: The occurrence of histamine in mast cells. In Rocha e Silva M, editor: *Histamine and antihistaminics, part 1. Handbook of experimental pharmacology*, vol 18, Berlin, 1966, Springer-Verlag.
40. Sawyer D, Conner CS, Scalley R: Cimetidine: adverse reactions and acute toxicity. *Am J Hosp Pharm* 38:188-197, 1981.
41. Schayer RW: Catabolism of histamine in vivo. In Rocha e Silva M, editor: *Histamine and antihistaminics, part 1. Handbook of experimental pharmacology*, vol 18, Berlin, 1966, Springer-Verlag.
42. Schwartz J-C, Arang JM: Histamine. In Davis KL, Charney D, Coyle JT, et al, editors: *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams & Wilkins.
43. Schwartz J-C, Barbin G, Duchemin A-M, et al: Histamine receptors in the brain and their possible functions. In Ganellin CR, Parsons ME, editors: *Pharmacology of histamine receptors*, Bristol, 1982, Wright-PSG.
44. Schwartz LB: Mast cells: function and contents. *Curr Opin Immunol* 6:91-97, 1994.
45. Simons FE: Advances in H_1-antihistamines. *N Engl J Med* 351:2203-2217, 2004.
46. Simons FE, Simons KJ: Clinical pharmacology of H_1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 17:141-178, 2002.
47. Skidgel RA, Erdös EG: Histamine, bradykinin, and their antagonists. In Brunton LL, Lazo, JS, Parker KL, editors: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.
48. Sorkin EM, Heel RC: Terfenadine: a review of its pharmacologic properties and therapeutic efficacy. *Drugs* 29:34-56, 1985.
49. Spencer CM, Faulds D, Peters DH: Cetirizine: a reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in selected allergic disorders. *Drugs* 46:1055-1080, 1993.
50. Thurmond RL, Deais PJ, Dunford PF, et al: A potent and selective histamine H_4 receptor antagonist with antiinflammatory properties. *J Pharmacol Exp Ther* 309:404-413, 2004.
51. Thurmond RL, Gelfand WW, Dunford PF: The role of histamine H_1 and H_4 receptors in allergic inflammation. *Nat Rev Drug Discov* 7:4-53, 2008.
52. Townley RG: Cetirizine: a new H_1 antagonist with antieosinophilic activity in chronic urticaria. *J Am Acad Dermatol* 25:668-674, 1991.
53. Welborn JF, Kane JP: Conduction anesthesia using diphenhydramine hydrochloride. *J Am Dent Assoc* 69:706-709, 1964.
54. Willoughby DA: Mediation of increased vascular permeability in inflammation. In Zweifach BW, Grant L, McClusky RT, editors: *The inflammatory process*, vol 2, ed 2, New York, 1973, Academic Press.
55. Woolsey RL, Chen Y, Freiman JP, et al: Mechanism of the cardiotoxic actions of terfenadine. *JAMA* 269:1532-1536, 1993.
56. Zweifach BW: Microcirculation. *Annu Rev Physiol* 35:117-150, 1973.

BIBLIOGRAFIA

Chan FKL, Lau JYW: Treatment of peptic ulcer disease. In Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ, editors: *Sleisenger & Fordtran's gastrointestinal and liver disease: pathophysiology, diagnosis, management*, ed 8, Philadelphia, 2006, Saunders.

Gallin JI, Snyderman R, editors: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, ed 3, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.

Simons FER, editor: *Histamine and H_1-receptor antagonists in allergic disease*, ed 2, New York, 2002, Marcel Dekker.

CAPÍTULO 23

Fármacos para o Tratamento de Síndromes Dolorosas Orofaciais

ROBERT L. MERRILL

FARMACOLOGIA E DOR CRÔNICA

O tratamento da dor orofacial crônica, quando comparado com o da dor aguda, exige sólidos conhecimentos farmacológicos e farmacoterapêuticos, pois os distúrbios dolorosos crônicos constituem um grupo heterogêneo de condições com vários mecanismos patológicos e características que exigem diversas famílias de medicamentos para tratamento. Os dentistas geralmente não usam esses medicamentos porque o foco tradicional da Odontologia foram os problemas de dor aguda. As características farmacológicas dos opioides são discutidas no Capítulo 20 e as características farmacológicas do paracetamol e dos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) são discutidas no Capítulo 21. O tratamento da dor aguda na Odontologia é discutido no Capítulo 47.

Com os avanços mais recentes na compreensão dos distúrbios de dor crônica e o reconhecimento de que tais distúrbios afetam a região orofacial, os dentistas estão sendo agora treinados para tratar a dor crônica e usar medicamentos tradicionalmente usados apenas no contexto médico. Este capítulo revisa os medicamentos usados nos distúrbios de dor crônica orofacial e os relaciona com distúrbios conhecidos ou presumidos e com os mecanismos da dor.

Quando um paciente é avaliado com relação a dor orofacial crônica, o clínico deve determinar qual das várias condições potenciais pode ser a fonte da dor. Em geral, descartadas fontes intra- e extracranianas, o diagnóstico diferencial reduz-se para dor musculoesquelética, neurovascular e dor neuropática periférica ou central, ou uma combinação destas. Estas categorias de dor têm diferentes mecanismos fisiopatológicos e requerem diferentes modalidades ou estratégias de tratamento. Interligadas com o problema da dor estão as questões psicológicas que se desenvolvem em conjunção com a dor crônica. Essas questões precisam ser resolvidas para se otimizar o tratamento da dor e obter um desfecho benéfico.

Os medicamentos usados no tratamento de certa condição podem ser usados para outra. Os antidepressivos tricíclicos (ATCs) empregados no tratamento da depressão são úteis na profilaxia da enxaqueca e podem ser os fármacos mais eficazes no tratamento de certos distúrbios dolorosos neuropáticos ou musculoesqueléticos. Além disso, os medicamentos podem ser usados diferentemente em cada uma das categorias da dor. Para compreender a dor orofacial crônica, o clínico precisa compreender os mecanismos envolvidos nas várias condições porque este conhecimento pode ser útil na escolha dos medicamentos mais benéficos para o paciente. Este capítulo revisa os medicamentos usados no tratamento dessas categorias de dor crônica e, para cada estratégia terapêutica listada, discute os mecanismos gerais e específicos de ação conhecidos. Neste capítulo não se discute o uso de opioides para dor crônica além de indicar que nos casos de dor intratável resultante de câncer ou outras condições como neuropatia crônica resultante de cirurgia malsucedida da articulação temporomandibular (ATM), o uso de longo prazo de opioides pode ser a única opção para auxiliar o paciente. Esta situação entretanto é rara, pois os opioides são geralmente menos eficazes que vários outros fármacos para o tratamento da dor neuropática.

SEROTONINA (5-HIDROXITRIPTAMINA, 5-HT)

Para entender a dor crônica e seu tratamento farmacológico, é necessário compreender o sistema 5-hidroxitriptaminérgico e seu impacto na modulação da dor. Além da dor crônica, alterações na função 5-HT estão implicadas em numerosas outras condições clínicas, incluindo distúrbios afetivos, distúrbios obsessivo-compulsivos, esquizofrenia, estados de ansiedade, distúrbios fóbicos, distúrbios alimentares, enxaqueca e distúrbios do sono. Encontram-se receptores de serotonina em neurônios pré- e pós-sinápticos. Os dois receptores pré-sinápticos serotoninérgicos fundamentais são 5-HT_{1A} e 5-HT_{1D}. Os receptores pós-sinápticos da 5-HT incluem 5-HT_{1A}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT_{3} e 5-HT_{4}. Os receptores pré-sinápticos funcionam como autorreceptores, controlando a liberação de serotonina e os potenciais de ação serotoninérgicos. O receptor 5-HT_{1A} é um autorreceptor somatodendrítico que reduz a velocidade de condução dos potenciais de ação. O autorreceptor 5-HT_{1D} pré-sináptico detecta a 5-HT sendo liberada na fenda sináptica e inibe sua liberação adicional; o receptor 5-HT_{1D} é também denominado *autorreceptor terminal*.

Uma ampla gama de fármacos afeta a neurotransmissão serotoninérgica, incluindo antidepressivos (ATCs, inibidores seletivos da recaptura de serotonina [ISRSs] e antidepressivos heterocíclicos), alucinógenos, ansiolíticos, antieméticos, agentes antienxaquecosos, antipsicóticos atípicos e moderadores do apetite. Muitos outros fármacos geralmente não considerados interferentes sobre o sistema 5-HT apresentam mesmo assim um efeito presumido em receptores 5-HT, por causa de sua influência em condições ligadas à desregulação serotoninérgica, como a enxaqueca.

Aspectos Históricos da Serotonina

Desde 1868 sabia-se que o soro (*sero-*) dos coágulos sanguíneos possui uma substância que causa constrição de vasos sanguíneos, aumentando o tônus (*-tonina*) de sua musculatura lisa. Estudos fisiológicos subsequentes sobre a causa desta atividade vasoconstritora vacilaram entre alguma substância desconhecida e a epinefrina. A questão foi finalmente esclarecida pela observação de que o soro provocava constrição de preparações vasculares de sapo e intestinais de coelho, enquanto a epinefrina causava apenas relaxamento do intestino. Como não se encontraram evidências de epinefrina no plasma sanguíneo, assumiu-se que a vasoconstrição era causada por uma substância presente no sangue coagulado e,

no início dos anos 1900, as plaquetas foram identificadas como a fonte da substância.

Janeway e associados[20] empreenderam uma detalhada investigação sobre a substância vasoconstritora e observaram que ela não estava presente no sangue não coagulado ou tratado com citrato, que estava definitivamente associada com as plaquetas, que era mais solúvel em água que em éter ou clorofórmio e que o fator não dependia da formação do coágulo mas da desintegração das plaquetas no coágulo. A substância foi por fim isolada e denominada *serotonina* por Rapport e colegas em 1948.[36] Logo depois, Rapport e colaboradores identificaram o agente como sendo a 5-HT, e Hamlin e Fischer[18] relataram sua síntese em 1951.

Enquanto isso, na Itália, em uma série separada de estudos, Erspamer e Asero[8] isolaram uma substância da mucosa do estômago de coelho e verificaram que sua ocorrência nas células enterocromafins do intestino era abundante, que podia ser extraída com álcool e acetona, era uma amina que afetava a musculatura lisa e era inativada por desaminação. Erspamer e Asero denominaram-na *enteramina*. Em 1952, a serotonina e a enteramina foram identificadas quimicamente como a 5-HT, provocando uma disputa internacional sobre a denominação da 5-HT. Argumentou-se que "enteramina" não estava correto porque a substância era encontrada em outros locais além do intestino, e "serotonina" era igualmente inadequado em função de sua origem e ação farmacológica. Em 1986, por ocasião da organização do International Serotonin Club, os pesquisadores americanos prevaleceram sobre o contingente europeu denominando a substância *serotonina* com base nos argumentos de que serotonina era o nome mais amplamente aceito, que 5-hidroxitriptamina era muito grande e 5-HT era apenas uma abreviatura (porém a que usamos aqui).

5-HT e Dor

Mostrou-se que a estimulação da substância cinzenta periaquedutal (CPA) modula a nocicepção em nível de medula espinal.[28] Este efeito é conhecido como *analgesia produzida por estimulação (APE)*. Embora uma série de áreas tenham sido estudadas em animais, os estudos em seres humanos foram necessariamente limitados. Em animais, sabe-se que a estimulação da região mesencefálica CPA e das áreas ligeiramente mais rostrais da substância cinzenta periventricular do hipotálamo produz APE. Em neurocirurgias foi possível demonstrar APE pela estimulação dos sítios equivalentes no mesencéfalo humano; pesquisas em animais determinaram que a estimulação elétrica da CPA do tronco cerebral produz analgesia. Embora os limites exatos da área responsiva não tenham sido claramente definidos, os sítios mais responsivos à APE foram: ventralmente ao aqueduto cerebral no mesencéfalo; na CPA; em regiões laterais a esta estrutura; a parte rostroventral do bulbo (RVB), incluindo o núcleo mediano magno da rafe (NRM) e a formação reticular; o hipotálamo; o lobo frontal, e a medula espinal. Áreas fora do mesencéfalo não foram sistematicamente estudadas.

A maioria das projeções do RVB/CPA são triptaminérgicas. A injeção de morfina na CPA tem também efeito antinociceptivo similar e pensa-se que seja mediado pela ativação de uma via rafe-espinal. Outros estudos implicaram fibras serotoninérgicas descendentes e outras fibras não contendo 5-HT nesse processo. O aumento da produção de 5-HT nos neurônios serotoninérgicos bulboespinais apoia o papel da 5-HT na modulação da dor nestas vias. Os estudos das vias da rafe confirmaram que com tal estimulação há um aumento concomitante no corno posterior de ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA), um importante metabólito da 5-HT, implicando ativação e degradação de 5-HT no processo.

Distribuição Anatômica

A 5-HT é uma monoamina biogênica e está amplamente distribuída nos reinos vegetal e animal. Nos mamíferos, as maiores concentrações são encontradas nas células enterocromafins da mucosa gastrintestinal, no sistema nervoso central (SNC) e nas plaquetas. A Figura 23-1 mostra a estrutura da 5-HT. Suas características mais notáveis são o grupo hidroxila na posição 5 do núcleo indol e o amino nitrogênio primário que pode aceitar um próton, tornando o composto hidrofílico e incapaz de atravessar com facilidade a barreira hematencefálica. Rapport e colegas[36] encontraram a substância no cérebro, e indicaram que nesse local ela devia ser sintetizada e desempenhar alguma função não identificada na época. Assumiu-se subsequentemente que a 5-HT estava associada com distúrbios psiquiátricos como a depressão e a esquizofrenia quando foi demonstrado que o fármaco psicodélico dietilamida do ácido lisérgico (*lysergic acid diethylamide*, LSD) antagonizava a função da 5-HT. Sabe-se agora que a 5-HT está envolvida em muitos distúrbios comportamentais e psiquiátricos, tais como esquizofrenia, distúrbio obsessivo-compulsivo, depressão e ansiedade, e que fármacos com efeito sobre o sistema serotoninérgico têm-se mostrado benéficos no tratamento desses distúrbios (Cap. 12).

A despeito das sugestões iniciais de que a 5-HT era um neurotransmissor sintetizado no cérebro, a localização real de neurônios serotoninérgicos não foi determinada por pelo menos mais 10 anos. Usando-se técnicas de lesão e fracionamento, a 5-HT foi *grosso modo* associada com elementos neuronais específicos, porém foi impossível observar diretamente essa correlação até que as técnicas histoquímicas de fluorescência fossem desenvolvidas.

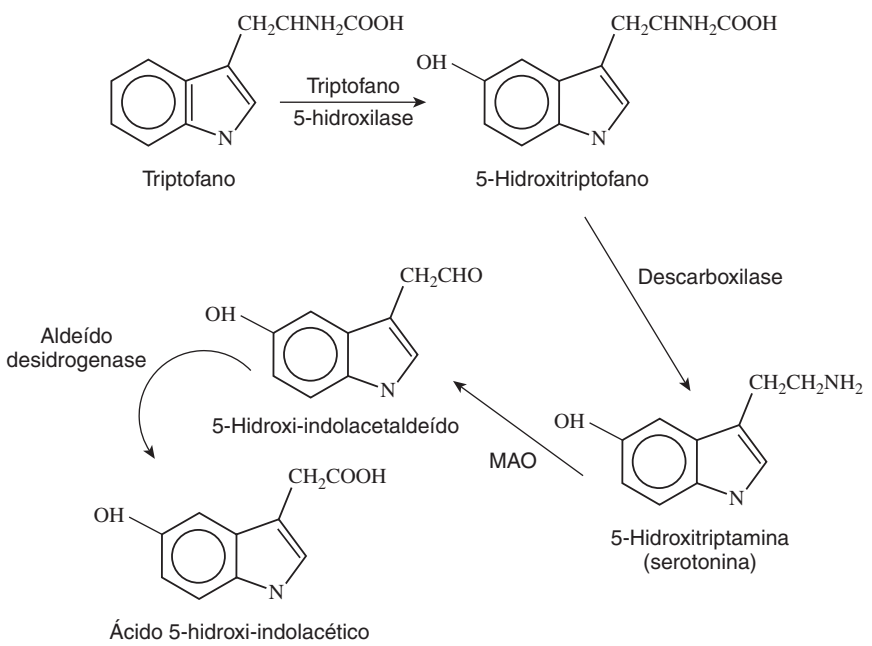


FIGURA **23-1** Biossíntese e metabolismo da serotonina. *MAO*, Monoamino-oxidase.

Este processo tem, no entanto, problemas inerentes que fazem com que a identificação constitua um desafio significativo. Dahlström e Fuxe,[7] usando técnicas imunocitoquímicas, localizaram neurônios associados à 5-HT em nove grupos discretos de células ao longo da linha média da parte superior do tronco cerebral e da ponte. Estes corpos celulares contendo 5-HT, designados *B1* a *B9*, correspondem em sua maior parte aos núcleos da rafe dorsal. Apenas cerca de 40% a 50% dos núcleos da rafe dorsal são neurônios serotoninérgicos e alguns núcleos serotoninérgicos são encontrados fora da área dos núcleos da linha média da rafe, embora a principal concentração cerebral esteja nos núcleos da rafe dorsal.

Estudos adicionais mostraram que os tegmentos pontinos lateral e dorsolateral, que contêm muitos neurônios noradrenérgicos, estão também envolvidos na modulação nociceptiva quando estimulados, e estes sítios enviam projeções para a CPA, para o RVB e para a medula espinal. As projeções das partes lateral e dorsolateral da ponte são noradrenérgicas e possuem importantes receptores α_2-adrenérgicos. Em estudos com animais, a norepinefrina (NE) aplicada diretamente na medula espinal bloqueia a resposta à nocicepção através da inibição seletiva dos neurônios nociceptivos do corno posterior (Cap. 20). A lesão da substância branca do funículo dorsolateral da medula espinal bloqueia o efeito inibitório da APE e confirma a existência de uma via moduladora descendente que trafega no funículo dorsolateral. Outros estudos sobre as projeções do funículo dorsolateral para a medula espinal revelaram que a maioria das projeções do tronco cerebral origina-se no RVB e na parte dorsolateral da ponte, com poucas projeções provenientes da CPA. Este achado implica que as projeções da CPA devem ser retransmitidas através do RVB. Isto foi confirmado por estudos mostrando que os principais impulsos neuronais que chegam ao RVB originam-se da CPA e estruturas adjacentes, e que a lesão ou o bloqueio de células do RVB elimina o efeito analgésico obtido com a estimulação da CPA.

A marcação com anticorpos anti-5-HT mostrou a presença de 5-HT em todas as lâminas do corno posterior, porém as maiores densidades são encontradas nas lâminas I, II, IV, V e X. As projeções do RVB terminam principalmente nas lâminas I, II e V. Estas áreas são importantes para a dor porque aqui são encontradas as terminações centrais dos nociceptivos aferentes e os corpos celulares dos neurônios de segunda ordem. Esta área do corno posterior é o principal "painel de interruptores" para a dor, sendo este o local onde a estimulação da CPA e do RVB modula a atividade nociceptiva (Cap. 20).

Estudos imunocitoquímicos também encontraram células 5-HT reativas na área postrema, na parte caudal do *locus ceruleus* e em torno do núcleo interpeduncular. Através de estudos de lesão, observou-se que os grupos caudais projetam-se principalmente para o bulbo e a medula espinal, os grupos rostrais projetam-se para o telencéfalo e o diencéfalo, e os grupos localizados mais centralmente projetam-se rostralmente e inferiormente. Em geral, entretanto, as células serotonérgicas enviam axônios para virtualmente todas as partes do SNC, e achados mais recentes indicam falta de padrão desta inervação.

A transmissão de mensagens sensitivas e, particularmente, nociceptivas pelas fibras aferentes que penetram no corno posterior da medula espinal está sob o controle de vias que se originam na parte ventromedial do bulbo. Observou-se que certos neurônios dos núcleos da rafe bulbar e particularmente do NRM projetam-se predominantemente para o corno posterior, incluindo as lâminas superficiais e a área em torno do canal central, e estão envolvidos em uma via inibitória descendente com função moduladora sobre os impulsos nociceptivos. Como nesta área foram encontrados neurônios serotoninérgicos em abundância, os pesquisadores postularam que a 5-HT seria um neurotransmissor no sistema descendente modulador da dor. Neurônios contendo 5-HT estão localizados na parte rostroventromedial do bulbo e na parte caudal da ponte, e particularmente no NRM, no núcleo paragigantocelular e na porção ventral do núcleo gigantocelular. Estudos mais recentes descreveram outras projeções descendentes provindas do bulbo e do mesencéfalo para a medula espinal que não contêm 5-HT e são mais numerosas no bulbo e na parte caudal da ponte, indicando que a modulação descendente não está limitada a fibras serotoninérgicas.[24]

Estudos imunocitoquímicos empregando anticorpos anti-5-HT mostraram que dois tipos distintos de neurônios serotoninérgicos inervam o córtex cerebral de muitos mamíferos. Os estudos encontraram axônios delicados com pequenas varicosidades com origem nos núcleos da rafe dorsal e em axônios especializados[i] com grandes varicosidades esféricas originando-se nos núcleos da rafe mediana. Aparentemente os dois tipos de axônios têm diferentes distribuições reagionais e laminares, e mostram sensibilidades diferentes a fármacos neurotóxicos como a 3,4-metilenodioximetanfetamina, conhecida comumente como "ecstasy". Os axônios delicados parecem ser mais sensíveis aos efeitos neurotóxicos, com perda funcional que pode ser de longo prazo ou permanente. Cooper e associados[6] sugeriram que os achados em animais de laboratório podem ter relação com o uso do fármaco por seres humanos, dado que as doses comumente usadas por usuários recreacionais do fármaco são similares às usadas em estudos com animais. Os usuários de ecstasy exibiram diminuição de 26% no 5-HIAA (o metabólito da 5-HT). A diminuição do metabólito pode indicar uma diminuição da função serotoninérgica cerebral relacionada com a perda de alguns neurônios serotoninérgicos. Entretanto, a distinção funcional entre esses dois tipos de neurônios permanece em geral obscura.

Síntese, Armazenamento e Destino

A 5-HT é sintetizada a partir do aminoácido L-triptofano (Fig. 23-1). Embora as plaquetas contenham grandes quantidades de 5-HT, sua presença é devida a acúmulo, e não a síntese local. A síntese no SNC envolve o transporte ativo de triptofano através da barreira hematencefálica. O triptofano é derivado primariamente da dieta, e sua exclusão da dieta pode causar profunda diminuição de 5-HT cerebral. Além disso, o transporte ativo de triptofano é afetado por sua concentração no sangue e pela concentração relativa de outros aminoácidos que são transportados pelo mesmo mecanismo de transporte ativo. A conversão do L-triptofano ocorre nos neurônios serotoninérgicos que contêm a enzima triptofano hidroxilase (L-triptofano-5-mono-oxigenase).

O passo inicial da síntese é a reação de hidroxilação do triptofano na posição 5 dando origem ao 5-hidroxitriptofano (Fig. 23-1), catalisada pela triptofano hidroxilase. Esta enzima, cujo isolamento provou ser difícil, ocorre em baixas concentrações na maioria dos tecidos, inclusive no cérebro.

A triptofano hidroxilase tem uma necessidade de oxigênio que limita sua velocidade. Além disso, evidências crescentes sugerem que o sistema é ajustado conforme a quantidade de triptofano disponível. Mostrou-se que tratamentos farmacológicos que afetam o sistema serotoninérgico são rapidamente contrabalançados por um mecanismo de retroalimentação intrínseco, envolvendo regulação da síntese de 5-HT. Tratamentos de curto prazo com sais de lítio inicialmente aumentam a captação de triptofano, causando aumento das quantidades de triptofano convertidas a 5-HT; entretanto, com o tratamento de longo prazo, apesar de o aumento na captação ser ainda mensurável, a síntese de 5-HT a partir do triptofano aumentado retorna aos níveis anteriores ao tratamento.

O 5-hidroxitriptofano é rapidamente descarboxilado para formar a 5-HT pela enzima L-aminoácido aromático descarboxilase, que é a mesma enzima que catalisa a descarboxilação da L-dopamina nos neurônios catecolaminérgicos (Fig. 23-1). Como a velocidade da reação é tão rápida e requer menos substrato que a reação inicial, a ação da triptofano hidroxilase no primeiro passo é considerada como o passo limitante de velocidade na síntese de 5-HT, e os fármacos cujo alvo é a ação da descarboxilase não se mostraram eficazes.

A síntese de 5-HT aumenta acentuadamente com a estimulação elétrica do soma serotonérgico. Isto é o resultado do aumento da conversão de triptofano para 5-HT e depende do Ca^{2+} extracelular. Uma vez que, como discutido anteriormente, o passo limitante da velocidade é a ação da triptofano hidroxilase sobre o

[i]Nota da Revisão Científica: *Beaded axons*: refere-se a neurônios portadores de botões sinápticos ao longo do seu trajeto (em francês denominados *boutons en passant*). Em português são denominados botões de passagem, em contraposição aos axônios que apresentam botão sináptico terminal.

triptofano, é provável que o Ca^{2+} afete a fosforilação Ca^{2+} dependente da enzima, aumentando sua disponibilidade.

Armazenamento e liberação

De modo semelhante a outras monoaminas, a 5-HT é armazenada no interior da célula em vesículas. Fármacos como a reserpina e a tetrabenazina, que inibem a atividade do mecanismo transportador da membrana da vesícula, causam depleção do conteúdo cerebral de 5-HT. O armazenamento de 5-HT nas vesículas requer um mecanismo de transporte ativo para transferir a molécula do citosol para a vesícula de armazenamento.

Metabolismo

A 5-HT é também metabolizada no fígado pela enzima monoamino-oxidase (MAO) (Fig. 23-1). O produto desta reação é o 5-hidroxi-indolacetaldeído, que é posteriormente oxidado pela aldeído desidrogenase para formar o metabólito ácido final, o 5-HIAA, que é eliminado (Fig. 23-1). Sugeriu-se que aumentos nos níveis dos metabólitos da 5-HT ou da concentração da própria 5-HT poderiam afetar seu metabolismo, porém observou-se que o uso de inibidores da MAO para bloquear o metabolismo não afeta a síntese de 5-HT, e as concentrações aumentam três vezes mais que no grupo controle. Em condições de bloqueio da eliminação de 5-HIAA pela probenecida, os níveis de 5-HIAA continuam a aumentar sem retroalimentação inibitória aparente. A implicação destes achados é que a síntese de 5-HT não é afetada pelas alterações das concentrações de seus metabólitos.

Recaptura e transporte através das membranas do organismo

A recaptura pré-sináptica da 5-HT da fenda sináptica é um importante mecanismo para o controle da concentração sináptica e a ação da 5-HT. As terminações pré-sinápticas dos neurônios serotoninérgicos contêm sítios de captação de alta afinidade cujo envolvimento neste processo utiliza uma proteína transportadora da membrana plasmática que pode transportar a 5-HT em ambas as direções, dependendo do gradiente de concentração. As proteínas transportadoras envolvidas neste processo são compostas por 12 proteínas transmembrana dependentes de Cl^- e de Na^+. Embora os ATC mais antigos inibam a recaptura de 5-HT, eles também têm uma capacidade variável de inibir a recaptura de NE e afetar outros sistemas e receptores (Cap. 12). Os ISRSs que mostraram grande utilidade na moderação da depressão, da ansiedade e de distúrbios obsessivos-compulsivos também inibem as proteínas transportadoras de 5-HT. Estes medicamentos são mais seletivos para a 5-HT, com efeitos mais limitados sobre o transportador de NE.

Receptores de 5-HT e Dor

Em 1957, Gaddum e Picarelli[11] relataram a existência de dois receptores de 5-HT distintos em preparações de músculo liso periférico estudadas *in vitro*. Desde então tem havido um desenvolvimento exponencial nas informações relativas aos tipos e funções de receptores para 5-HT; numerosos subtipos de receptores foram identificados e, mais recentemente, clonados. Apesar disso, está ainda obscuro o quadro completo de como a 5-HT e seus receptores modulam a dor. Sabe-se agora da existência de sete grupos principais de famílias de receptores, porém no que se refere à dor, a compreensão atual atribui a maioria dos efeitos da 5-HT às famílias designadas como *5-HT$_1$*, *5-HT$_2$*, *5-HT$_3$*, *5-HT$_4$* e *5-HT$_7$*. Cada família de receptores é operacional e estruturalmente distinta, cada qual com seu sistema de transdução próprio.

Embora outros receptores para 5-HT mais recentemente identificados também mostrem características indicativas de classes ou famílias distintas, na atualidade nem todos os receptores da 5-HT estão completamente incluídos neste sistema de classificação, pois ainda falta a necessária caracterização por meio de clonagem do DNAc e sequenciamento de aminoácidos de suas proteínas, ou de dados relativos às suas características operacionais e de transdução. Esta situação aplica-se aos receptores 5-HT_{1E}, 5-HT_{1F}, 5-HT_5 e 5-HT_6, que foram clonados e tiveram suas sequências de aminoácidos definidas, embora suas características operacionais e de transdução não tenham sido esclarecidas, e a nomenclatura final não está pois decidida. Quatorze diferentes subtipos de receptores para 5-HT foram identificados.

Como mencionado, sete classes ou famílias de receptores da 5-HT foram identificadas e designadas como *5-HT$_1$*, *5-HT$_2$*, *5-HT$_3$*, *5-HT$_4$*, *5-HT$_5$*, *5-HT$_6$* e *5-HT$_7$*. Cada classe tem subtipos (com exceção de 5-HT_3), e todos foram identificados no cérebro. A localização dos receptores no SNC e na medula espinal é variável, e nem todos os receptores da 5-HT são encontrados em todas as localizações. Na própria medula espinal há variabilidade na localização dos diferentes receptores. Como os receptores 5-HT_1, 5-HT_2 e 5-HT_3 têm a maior distribuição no corno posterior, assume-se que eles estejam envolvidos no processamento sensorial. Em geral, a família 5-HT_1 parece ser inibitória, acreditando-se que as demais classes sejam excitatórias. Entretanto, medidas em alguns modelos animais fizeram com que os receptores 5-HT_2 e 5-HT_3 fossem vinculados a uma resposta antinociceptiva. Muito trabalho ainda é necessário para que o sistema de modulação da 5-HT seja compreendido em sua totalidade.

O receptor 5-HT_{1D}, também denominado *autorreceptor terminal*, é encontrado no botão pré-sináptico, e sua função é impedir a liberação de serotonina em resposta à presença de serotonina da fenda sináptica. O receptor é também encontrado em neurônios pós-sinápticos e foi implicado na fisiopatologia da enxaqueca. O receptor 5-HT_{1A}, também conhecido como *autorreceptor somatodendrítico*, é encontrado primariamente em dendritos e corpos celulares de neurônios serotoninérgicos, porém realiza uma função similar na regulação da liberação de serotonina. Quando estes receptores são ativados ou estimulados pela serotonina ou por fármacos que mimetizam a ação da serotonina, o receptor causa inibição da liberação de serotonina. Esta propriedade é perdida pelo uso de fármacos bloqueadores do receptor. A liberação da serotonina é também modulada por um heterorreceptor α_2-adrenérgico presente nas terminações de neurônios serotoninérgicos. Este receptor é ativado pela NE, causando inibição da liberação de serotonina.

Receptores 5-HT$_1$

A família de receptores 5-HT_1 (Tabela 23-1) produz sua ação celular por inibição da adenilil ciclase e abertura de canais de K^+. Estudos de ligação com ligantes autorradiográficos revelaram sítios de ligação em toda a substância cinzenta da medula espinal, nos núcleos da rafe e na substância gelatinosa, com maiores concentrações nas lâminas I e II do corno posterior e menores na lâmina VII do corno anterior. O hipocampo, a substância negra e a rafe dorsal contêm as concentrações mais altas.

Receptor 5-HT_{1A}. Taiwo e Levine[42] mostraram que os receptores 5-HT_{1A} estão implicados na hiperalgesia mecânica periférica. Segundo seus relatos, a hiperalgesia podia ser bloqueada por antagonistas seletivos 5-HT_{1A} injetados localmente. Mostraram também em vários modelos de dor que esta era mediada pelos receptores 5-HT_{1-3}. Powell e Dykstra[35] sugeriram que os agonistas 5-HT_{1A} podem reduzir os efeitos da morfina em um modelo de choque elétrico de dor. Este mesmo efeito não foi visto com agonistas 5-HT_2, 5-HT_3 ou de receptores α_2-adrenérgicos.

Estudos autorradiográficos revelaram que metade dos sítios de ligação na medula espinal envolve o receptor 5-HT_{1A}, com a maior concentração nas camadas superficiais do corno posterior na medula lombar, e não nos segmentos cervicotorácicos. Além da proposta relação entre receptor 5-HT_{1A} e ansiedade, pode também haver envolvimento com enxaqueca. Fármacos ansiolíticos como a buspirona agem como agonistas deste receptor.

Receptor 5-HT_{1B}. O receptor 5-HT_{1B} é um receptor vascular pós-sináptico encontrado primariamente em vasos sanguíneos cerebrais e, em menor extensão, nas artérias coronárias e em neurônios de gânglios do trigêmeo. Além de agregação plaquetária, a estimulação do receptor 5-HT_{1B} provoca numerosos efeitos contráteis em musculatura lisa, tais como vasoconstrição, fechamento de comunicações (*shunts*) atrioventriculares e broncospasmo. Embora haja poucos receptores nas artérias coronárias, os agonistas 5-HT_{1B} causam certo grau de constrição coronariana.

TABELA **23-1**

Subtipos de Receptores para 5-Hidroxitriptamina (5-HT), Fármacos e Medicações Antienxaquecosas

RECEPTOR 5-HT	FÁRMACO	AGONISTA/ ANTAGONISTA	AÇÃO NA ENXAQUECA
$5\text{-HT}_{1B/1D}$	Triptanas, DHE	Agonistas	Ação sobre receptores neurovasculares cranianos provocando vasoconstrição ou estimulação de receptores inibitórios interrompendo a liberação de mediadores neuroinflamatórios; impedimento do início da crise enxaquecosa
5-HT_{1F}	Triptanas, DHE, ergotamina	Agonistas	Bloqueio da inflamação dural neurogênica
5-HT_{2}	Metisergida, ciproeptadina, DHE	Antagonistas	Profilaxia da enxaqueca

DHE, Diidroergotamina.

Receptor 5-HT_{1D}. Como indicado anteriormente, o receptor 5-HT_{1D} funciona como um autorreceptor pré-sináptico em fibras aferentes sensoriais trigeminovasculares, modulando a liberação de neurotransmissores como 5-HT, substância P (SP), acetilcolina, NE e o peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP). O receptor 5-HT_{1D} é o tipo de receptor serotoninérgico mais disseminado no cérebro, acreditando-se que seja o principal receptor envolvido na enxaqueca. Como discutido anteriormente, a família de receptores 5-HT_{1} tem funções inibitórias através de ação via proteína G_i. A ativação dos receptores 5-HT_{1D} em vasos sanguíneos subdurais envolvidos na fisiopatologia da enxaqueca diminui ou interrompe a formação de potenciais de ação, causando abortamento da enxaqueca.

Receptores 5-HT$_2$

Encontram-se receptores 5-HT_{2A} nas camadas três e cinco do córtex cerebral, na substância cinzenta subcortical, no tronco cerebral e na medula espinal. Estes receptores, de forma similar às outras famílias (não 5-HT_{1}) de receptores serotoninérgicos, são excitatórios. A ativação dos receptores 5-HT_{2} provoca fechamento de canais de K^+ e ativação da fosfolipase C. O receptor 5-HT_{2B} está associado com o endotélio vascular cerebral, havendo a sugestão de que a enxaqueca é causada pela sensibilização destes receptores. A biodisponibilidade da 5-HT aumenta durante o desenvolvimento de crise enxaquecosa, sendo subsidiada pela produção e liberação de óxido nítrico (NO). A nitroglicerina (um doador de NO) é conhecida por causar cefaleia quando usada para controlar a angina de peito, e este efeito é bloqueado pela indometacina, que antagoniza o efeito do NO. Pacientes que apresentam cefaleia de rebote analgésico possuem maior densidade de receptores 5-HT_{2} pós-sinápticos nas membranas das plaquetas que os pacientes com enxaqueca que não apresentam esse tipo de cefaleia. A implicação é que o uso crônico de analgésicos pode causar depleção de 5-HT e suprarregulação (*upregulation*) concomitante dos receptores 5-HT_{2}, causando mais cefaleia.

Embora o papel exato da modulação neuronal pela 5-HT seja ainda obscuro na enxaqueca, os medicamentos que parecem causar o maior benefício possuem definida atividade serotoninérgica. O papel da 5-HT plaquetária durante a fase ictal da enxaqueca é aparentemente importante, porém ainda necessita melhor definição. Todos os aspectos do sistema serotoninérgico parecem entrar em ação durante uma crise de enxaqueca e não apenas os receptores 5-HT_{1}, porém também os receptores 5-HT_{2}. Observou-se que alguns dos compostos mais comumente usados na profilaxia da enxaqueca — propranolol, pizotifeno, metisergida, ciproeptadina, amitriptilina e clorpromazina — apresentam efeito antagônico em subtipos específicos da família de receptores 5-HT_{2}, agora conhecidos como receptores 5-HT_{2B}/5-HT_{2C} (antigamente 5-HT_{1C}). Esta hipótese é apoiada pelas observações prévias de que a m-clorofenilpiperazina (m-CPP), um agonista 5-HT_{2}, desencadeia enxaqueca em indivíduos suscetíveis quando administrada em doses altas o suficiente para ativar os receptores $5\text{-HT}_{2B/2C}$.

Receptor 5-HT$_3$

O receptor 5-HT_{3} é encontrado principalmente na parte inferior do tronco cerebral e nos terminais pré-sinápticos dos aferentes nociceptivos não mielinizados de pequeno diâmetro na substância gelatinosa, onde podem estar envolvidos no processamento da dor. O receptor 5-HT_{3} é o único receptor canal de cátion controlado por comporta (*gate*) iônica na família de receptores serotoninérgicos. Este receptor causa aumento da condutância de Na^+, K^+ e Ca^{2+}, e despolarização da membrana da célula envolvida. Mostrou-se que os receptores 5-HT_{3} participam da atividade nociceptiva no corno posterior e estão provavelmente envolvidos no efeito antinociceptivo observado por administração intratecal de serotonina. Este receptor foi também implicado na êmese associada com a enxaqueca. As "triptanas", que foram desenvolvidas para o tratamento sintomático da enxaqueca através de sua ação agonista nos receptores $5\text{-HT}_{1D/1B}$, são também antagonistas 5-HT_{3}, causando alívio da náusea.

Receptores 5-HT$_4$

Contrastando com os efeitos inibitórios dos receptores 5-HT_{1}, a família de receptores 5-HT_{4} está positivamente acoplada à adenilil ciclase, provocando a ativação do segundo mensageiro adenosina 3´,5´-monofostato cíclico (AMPc). Este receptor ocorre em alta concentração no intestino, e seus antagonistas impedem o aumento da atividade intestinal que seria estimulada por sensibilização pela 5-HT ou pelo 5-hidroxi-L-triptofano. Ghelardini e colaboradores[13] relataram que os agonistas 5-HT_{4} possuem efeito antinociceptivo, elevando os limiares da dor em camundongos e ratos.

Receptores 5-HT$_7$

O subtipo de receptor 5-HT_{7} ativa a adenilil ciclase com consequente fechamento de canais de K^+. Mostrou-se mais recentemente que o receptor 5-HT_{7} medeia o relaxamento da musculatura lisa vascular cerebral, independentemente de qualquer mecanismo no endotélio. Em função de sua ação na regulação do tônus vascular, foi proposto que ele tem um papel na enxaqueca. Esta participação foi apoiada pelas observações de vasodilatação das artérias basilar e cerebral média do cão vinculada ao receptor 5-HT_{7}, juntamente com outras evidências circunstanciais, tais como a alta afinidade dos fármacos antienxaqueca pelo receptor 5-HT_{7} e pela alta expressão de transcrições de 5-HT_{7} em vasos cerebrais de animais e seres humanos. Encontraram-se níveis elevados do segundo mensageiro AMPc e do RNAm do receptor 5-HT_{7} em células musculares lisas de vasos cerebrais humanos em cultura, indicando possivelmente que este mesmo mecanismo esteja operando no cérebro humano. Este mecanismo permitiria que a ação do receptor 5-HT_{7} afetasse a dilatação dos vasos meníngeos sem interação direta com o endotélio dos vasos sanguíneos durais e pode indicar um papel para os receptores 5-HT_{7} nos vasos sanguíneos do cérebro humano durante uma crise de enxaqueca.

Vias de transdução de sinal

Duas importantes vias de transdução de sinais ligadas ao receptor 5-HT foram identificadas. Uma delas regula os canais iônicos e a

outra é uma via com múltiplos passos mediados por enzimas. A segunda via requer uma proteína G para ligar o receptor à molécula efetora interna. No caso da família de receptores 5-HT_1 o vínculo é a proteína G_i, pois a resposta é inibição da adenilil ciclase.

Como observado anteriormente, a família de receptores 5-HT_2 ligados à proteína G está acoplada à fosfolipase C, levando a uma variedade de ações intracelulares. O tipo de ligação do receptor 5-HT_2 à proteína G com seu sistema de segundos mensageiros é a G_q. A ativação da adenilil ciclase foi a primeira via de transdução de sinais a ser vinculada com atividade metabotrópica de receptores serotoninérgicos, porém os vínculos específicos dos receptores 5-HT_4, 5-HT_6 e 5-HT_7 só foram identificados mais recentemente. O receptor 5-HT_4 foi encontrado no átrio humano e no íleo de cobaia; demonstrou-se que o 5-HT_6 encontrado no córtex apresenta alta afinidade para fármaco ATCs, e o 5-HT_7 é encontrado no cérebro e no coração.

Como observado anteriormente, o receptor 5-HT_3 difere dos outros receptores serotoninérgicos porque não se vincula com a proteína G, porém está associado diretamente a um canal iônico controlado por ligante. O receptor foi encontrado nos neurônios sensitivos, autônomos e entéricos e no córtex, no hipocampo e na área postrema, mediando a excitação por meio de indução da liberação de neurotransmissores.

Funções Fisiológicas e Intervenção com Fármacos

O sistema serotoninérgico modula a atividade em diversas regiões do cérebro e da medula espinal. Sugere-se que o sistema coordene vários padrões sensitivos e motores associados com estados comportamentais. A atividade 5-HT é máxima ao despertar e mínima durante o sono. Neurônios descendentes estão envolvidos com a modulação da dor no corno posterior e com a atividade motora no anterior. A atividade 5-HT está ausente durante o sono de movimentos oculares rápidos quando o movimento físico é limitado, embora o animal esteja em estado de alerta interno elevado. A aumentada atividade serotoninérgica durante a vigília tem função de auxiliar no aumento da excitabilidade dos neurônios motores.

Os neurônios serotoninérgicos dos núcleos da rafe mostram atividade espontânea de 1 a 5 descargas por segundo, liberando 5-HT na fenda sináptica. Os neurônios possuem autorreceptores de retroalimentação negativa que limitam a quantidade de descarga e liberação de 5-HT. Os autorreceptores parecem funcionar apenas quando a descarga e a liberação de 5-HT alcançam níveis superiores à atividade basal normal inerente aos neurônios. A disfunção da regulação dos autorreceptores foi associada com algumas formas de neuropatia, e o autorreceptor pode constituir um alvo terapêutico para fármacos. Embora em algumas áreas a administração microeletroforética de 5-HT possa ter efeito excitatório na velocidade de descarga, a resposta mais comum nos tratos neuronais serotoninérgicos é a inibição dessa velocidade.

A 5-HT liberada pelos neurônios tem efeitos em receptores pré e pós-sinápticos. Há muitas opções para afetar diretamente a disponibilidade de 5-HT, seja por inibição dos processos que diminuem sua disponibilidade, seja por aumento dos processos que a tornam disponível (Fig. 23-2). A Figura 23-2 mostra os sítios de interação com fármacos que sabidamente influenciam o sistema 5-HT. De todas as opções, o bloqueio da recaptura da 5-HT por ATCs é o mecanismo mais comum dos medicamentos ativos sobre 5-HT prescritos para o tratamento da depressão e da dor crônica; entretanto, a questão da disponibilidade da 5-HT no contexto da modulação da dor ainda tem que ser resolvida.

FÁRMACOS PARA O TRATAMENTO AGUDO DA ENXAQUECA

Sicuteri e associados[40] foram os primeiros a observar a relação entre serotonina e enxaqueca em seu relato sobre o aumento significativo de 5-HIAA na urina de indivíduos durante crises de enxaqueca. Dados subsequentes não mostraram aumento consistente de 5-HIAA em todos os pacientes com enxaqueca. Apesar disso, a relação entre enxaqueca e 5-HT solidificou-se na época e foi elucidada ainda mais até o presente. Estudos adicionais notaram aumentos na 5-HT plasmática, diminuições no conteúdo plaquetário de 5-HT e aumentos no conteúdo de 5-HIAA no líquido cerebroespinal de pacientes com enxaqueca. Essas observações apoiam a teoria de que a enxaqueca é causada por desregulação crônica da 5-HT. Apoio adicional para o papel da 5-HT na enxaqueca adveio de estudos clínicos de tomografia por emissão de pósitrons em pacientes durante as crises de enxaqueca, mostrando aumento no fluxo sanguíneo da área do núcleo da rafe dorsal, altamente serotoninérgica.

Derivados do Ergot

Na Idade Média, epidemias de uma doença gangrenosa conhecida como "fogo sagrado" ou "fogo de santo antônio" estavam afligindo

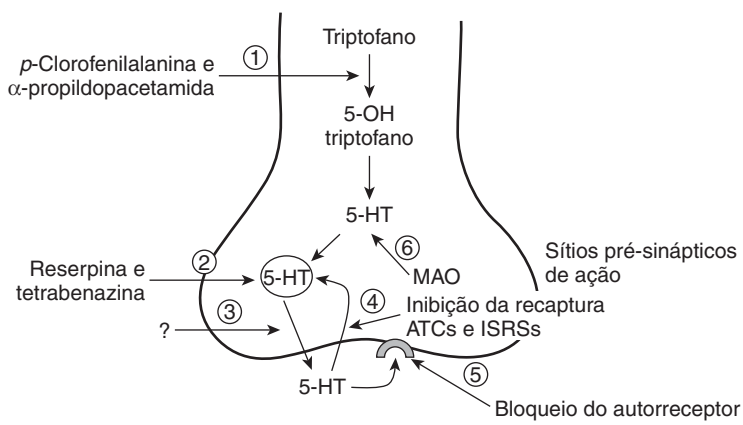


FIGURA **23-2** Possíveis sítios para intervenção farmacológica sobre a neurotransmissão serotoninérgica. Os sítios para a potencial ação de fármacos no neurônio 5-hidroxitriptamina (*5-HT*)-érgico estão enumerados de 1 a 6. O *sítio 1* representa a modulação da ação enzimática que dá origem ao precursor da 5-HT e, em última análise, à 5-HT a partir do triptofano. O *sítio 2* é um alvo potencial para fármacos que afetam as vesículas de armazenamento. Sabe-se que a reserpina e a tetrabenazina impedem o armazenamento e provocam liberação de 5-HT. O *sítio 3* tem por alvo o próprio mecanismo de liberação; entretanto, na atualidade não se conhecem agentes que atuem bloqueando ou aumentando a ação das proteínas transportadoras que carreiam a molécula de 5-HT através da membrana. O *sítio 4* envolve o mecanismo de recaptura que traz a 5-HT de volta para o meio intracelular para ser rearmazenada nas vesículas. Numerosos fármacos inibem a recaptura de 5-HT (Cap. 12). O *sítio 5* refere-se ao autorreceptor 5-HT. O bloqueio deste receptor permite aumento da liberação pré-sináptica de 5-HT. O *sítio 6* focaliza a ação da monoamino-oxidase (*MAO*), enzima que converte a 5-HT livre no produto metabólico 5-HIAA. Inibidores da monoamino-oxidase como a fenelzina bloqueiam esta ação. *ISRSs*, Inibidores seletivos da recaptura de serotonina; *ATCs*, antidepressivos tricíclicos.

comunidades na Europa. O nome devia-se à sensação de queimação experimentada pelas vítimas. O problema logo foi associado aos grãos de centeio contaminados com o fungo do esporão, *Claviceps purpurea*. Em 1918, o alcaloide do ergot ergotamina foi isolado do fungo e descobriu-se que ele apresentava atividade simpatolítica (Cap. 7). Pouco tempo depois foi proposto seu uso como agente terapêutico para a enxaqueca.

A ergotamina tem um mecanismo de ação complexo, envolvendo uma variedade de atividades em receptores, não apenas os de 5-HT, porém também de dopamina e NE. O efeito vasoconstritor (a característica mais notável deste fármaco) pode tornar-se problemático com o uso excessivo, levando à isquemia das extremidades. A principal atividade vasoconstritora é observada na circulação carotídea; nas anastomoses arteriovenosas cefálicas; em artérias pulmonares, cerebrais, temporais e coronárias; e na pressão sanguínea. Estes efeitos são de curta duração, embora a constrição das artérias das pernas possa durar 8 horas. O uso crônico em excesso torna-se um problema e os clínicos precisam monitorar os usuários cuidadosamente.

Os derivados do ergot são agonistas parciais e antagonistas não seletivos dos receptores 5-HT, com alta afinidade pelos subtipos 5-HT_{1B}, 5-HT_{1D}, 5-HT_{1F} e 5-HT_{2} e afinidade de baixa a moderada pelos receptores 5-HT_{1C} e 5-HT_{3}. Acredita-se atualmente que o principal mecanismo de ação no alívio das crises de enxaqueca seja através de sua ação nos receptores $5\text{-HT}_{1B/1D}$, inibindo a inflamação neurogênica e a atividade nociceptiva. A Tabela 23-1 lista alguns receptores 5-HT, os fármacos relacionados e algumas indicações.

Ergotamina

A ergotamina é um agonista parcial/antagonista não seletivo da 5-HT e age em múltiplos receptores, o que responde pelos efeitos terapêuticos e adversos. Na enxaqueca, a ergotamina age primariamente como agonista do receptor 5-HT_{1D}, inibindo a despolarização dos nociceptivos associados a vasos sanguíneos durais. O efeito benéfico da ergotamina no tratamento da enxaqueca ocorre provavelmente por bloqueio da inflamação neurogênica, possivelmente através da inibição pré-juncional da liberação de neuropeptídeos. Nos Estados Unidos a ergotamina está comumente disponível no medicamento Cafergot® (comprimidos ou supositórios), uma associação com cafeína[ii]. Os pacientes devem ser advertidos quanto à possibilidade de desenvolvimento da cefaleia de rebote caso usem a ergotamina mais de duas vezes por semana.

A ergotamina é usada como fármaco capaz de impedir uma crise enxaquecosa logo em seu início. Tal tipo de agentes deve ser utilizado logo no início da manifestação, pois a absorção e a distribuição são comprometidas pelo aumento dos sintomas gástricos da enxaqueca. A combinação de cafeína com ergotamina acelera a absorção gástrica, acelerando a disponibilidade sistêmica da medicamento. Além dos efeitos adversos listados no Quadro 23-1, a ergotamina pode causar gangrena e lesões vasculares. O fármaco deve ser administrado por curtos períodos em doses cuidadosamente controladas.

Diidroergotamina

A diidroergotamina foi introduzida em 1945, aproximadamente 10 anos depois da ergotamina. Estudos anteriores e mais recentes deixaram claro que o efeito vasoconstritor é significativamente maior sobre veias do que sobre artérias. O fármaco é um agonista parcial/antagonista não seletivo de receptores 5-HT. Além disso, tem efeito antagonista não seletivo sobre receptores dopaminérgicos, com atividade agonista parcial/antagonista sobre receptores α-adrenérgicos. A meia-vida da diidroergotamina é de aproximadamente 10 h, mais longa que a da ergotamina e de todas as triptanas, com apenas uma exceção. Esta meia-vida mais prolongada pode explicar a menor probabilidade de efeitos adversos de rebote na cefaleia em comparação com a ergotamina e com as triptanas de ação mais curta (ver adiante). Esta meia-vida mais longa torna a diidroergotamina um medicamento útil para a enxaqueca crônica, que tende a retornar após algumas horas de tratamento com a ergotamina ou com triptanas de meia-vida mais curta.

A diidroergotamina está disponível em forma parenteral e em *spray* nasal.[iii] A forma parenteral pode ser usada por via intravenosa, intramuscular ou subcutânea. A formulação nasal tem biodisponibilidade inferior a 65%, o que pode limitar significativamente sua capacidade de impedir o início da cefaleia em muitos pacientes. Este medicamento tem vantagens definidas sobre as triptanas de meia-vida curta e está associado com menor potencial vasoconstritor. A diidroergotamina é útil em ambiente hospitalar para tratamento de enxaqueca protraída não responsiva. Os efeitos adversos e as contraindicações da diidroergotamina, ergotamina e outros alcaloides do ergot estão listados no Quadro 23-1. A metilergonovina e a metisergida (alcaloides semi-sintéticos do ergot) são discutidas mais adiante.

Triptanas

Esta nova família de fármacos antienxaqueca representa o avanço mais drástico na compreensão e no tratamento da enxaqueca. As triptanas classificam-se como agonistas do receptor $5\text{-HT}_{1B/1D}$. A descoberta do primeiro destes fármacos, a sumatriptana, veio depois do estabelecimento da relação entre receptor $5\text{-HT}_{1B/1D}$ e enxaqueca. Quando se tornou aparente que o receptor tinha uma ação inibidora ligada à proteína G no leito vascular e em neurônios nociceptivos, empreendeu-se a busca por agentes agonistas que pudessem agir no receptor para interromper a crise. Pensou-se originalmente que a sumatriptana agisse primariamente nos receptores 5-HT_{1D} nociceptivos, porém sua ação foi também observada nos vasos sanguíneos durais dilatados. Os locais sensíveis à ação da sumatriptana nas vias de transmissão da dor foram identificados no SNC e sugeridos como presumíveis alvos antienxaqueca adicionais para os derivados da triptana que passam para o cérebro. A sumatriptana tem afinidade seletiva para os subtipos 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} do receptor serotoninérgico. Desenvolvimentos mais recentes nos compostos e anticorpos específicos para os subtipos de receptores 5-HT permitiram uma identificação mais

[ii]Nota da Revisão Científica: No Brasil, além de cafeína, as associações com ergotamina incluem AAS e homatropina (Migrane®) ou paracetamol, hiosciamina e atropina (Ormigrein®).

[iii]Nota da Revisão Científica: No Brasil, as associações contendo diidroergotamina são apenas para uso oral (comprimidos ou drágeas).

QUADRO 23-1

Contraindicações e Efeitos Adversos dos Alcaloides do Ergot

Contraindicações
Gravidez
Amamentação
Comprometimento renal
Comprometimento hepático
Hipertensão não controlada
Alergia aos fármacos
Doença vascular periférica

Efeitos Adversos Comuns
Náuseas
Vômitos
Inquietude
Irritabilidade
Palpitação
Nervosismo
Cefaleia de rebote
Claudicação
Dormência dos dedos das mãos e dos pés
Mialgia
Fraqueza nas pernas

Outras Precauções
Evitar o uso concomitante de triptanas e β-bloqueadores

precisa dos sítios de ação vasculares e neuronais, fornecendo bases para uma estratégia terapêutica mais bem direcionada.

Moskowitz[29,30] desenvolveu o conceito de inflamação neurovascular no sistema trigeminovascular para o mecanismo da enxaqueca. Este autor observou que a ação da sumatriptana sobre receptores 5-HT_{1D} neuronais periféricos bloqueava a subsequente liberação de neuropeptídeos como a SP e o CGRP, que eram responsáveis pelo desenvolvimento da inflamação neurovascular com concomitante dilatação dos vasos sanguíneos durais. Moskowitz propôs então que a dilatação dos vasos sanguíneos e o extravasamento de plasma observados durante a crise de enxaqueca eram um epifenômeno da enxaqueca e não sua causa, como fora proposto por Graham e Wolf.[17]

O receptor 5-HT_{1B} foi descoberto em seres humanos depois da descoberta do receptor 5-HT_{1D}. Ele é expresso nos vasos sanguíneos cerebrais humanos, onde induz contração dos vasos sanguíneos durais. Um efeito adverso observado da sumatriptana no homem é a indução de contração das artérias coronárias, que também é muito provavelmente mediada pelos receptores 5-HT_{1B}. Embora o efeito cardíaco não seja grave, ele é preocupante e conduziu a esforços mais recentes para encontrar um composto que não tivesse efeito agonista sobre receptores 5-HT_{1B} coronarianos indutores de contração.

Os receptores serotoninérgicos localizados centralmente no núcleo caudal do trigêmeo também tornaram-se foco de pesquisas como alvos potenciais para intervenção no tratamento agudo da enxaqueca. Receptores 5-HT_{1B} e 5-HT_{1D} foram identificados no núcleo caudal. Identificaram-se receptores 5-$HT_{1B/1D}$ pré-sinápticos e receptores 5-HT_{1F} pós-sinápticos com base em estudos de localização de proteína e de RNAm. Estes receptores serotoninérgicos centrais podem ser sítios potenciais de ação para a nova geração de derivados triptanas que passam para o cérebro (p. ex., naratriptana, zolmitriptana, rizatriptana). A identificação da natureza exata destes receptores centrais deverá ser possível quando estiverem disponíveis compostos seletivos para subtipos do receptor. Além do efeito na enxaqueca, um dos grandes benefícios com o uso das triptanas para o paciente é o alívio da náusea. Este efeito pode ser causado por receptores 5-HT adicionais no núcleo do trato solitário e na área postrema, regiões do cérebro onde não existe barreira hematencefálica. Estas áreas podem ser acessíveis até mesmo para compostos que não penetram no cérebro, como a sumatriptana, o que poderia explicar alguns de seus efeitos antieméticos. Além disso, como observado anteriormente, as triptanas agem como antagonistas dos receptores 5-HT_3, o que confere a esses fármacos um efeito antiemético.

A sumatriptana foi o primeiro da família das triptanas a ser introduzido para o tratamento sintomático da enxaqueca. Este agente foi desenhado para agir seletivamente sobre o receptor 5-$HT_{1D/1B}$ envolvido na fisiopatologia da enxaqueca. Sete triptanas estão atualmente no mercado americano: sumatriptana, naratriptana, rizatriptana, frovatriptana, almotriptana, eletriptana e zolmitriptana. Há diferenças variáveis entre estes fármacos com relação à velocidade de início, taxa de recorrência da cefaleia, perfil de efeitos adversos e duração do efeito, porém todos têm as mesmas ressalvas com relação a precauções e contraindicações. Dessa família, a sumatriptana é a que tem a menor meia-vida (aproximadamente 2 horas). Este pode ser um fator a considerar na recorrência da cefaleia. No grupo das triptanas, a naratriptana e a frovatriptana parecem ter uma taxa de recorrência comparável à da diidroergotamina.

Quando um fármaco é usado no tratamento da enxaqueca, o tempo para alcançar sua concentração plasmática máxima ($T_{máx}$) pode ser crucial. Recomenda-se que os medicamentos que consegue abortar uma crise enxaquecosa sejam tomados tão logo quanto possível, no sentido de aumentar a probabilidade de sucesso do tratamento. Se o $T_{máx}$ de determinado fármaco for muito prolongado, não haverá fármaco suficiente no sistema para interromper a cefaleia antes que ela esteja completamente desenvolvida. A compreensão atual da fisiopatologia da enxaqueca mostrou que os receptores nociceptivos do trigêmeo são sensibilizados durante a fase inicial da crise de enxaqueca, e a sensibilização se espalha rapidamente para o SNC. Após a sensibilização do núcleo caudal do trigêmeo, os medicamentos usados para abortar as crises de cefaleia são menos eficazes. A recomendação atual é tomar a medicamento no início da cefaleia sem demora, porque de outro modo a eficácia diminui significativamente. Os $T_{máx}$ e as meias-vidas das triptanas estão listadas na Tabela 23-2.

Sumatriptana

Uma vantagem da sumatriptana é a gama de opções de disponibilização para absorção. Para alguns pacientes, a velocidade é crucial, e uma formulação que otimize a velocidade de absorção e melhore a biodisponibilidade constitui vantagem definida. A náusea diminui a absorção gástrica, retardando a entrada do fármaco no sistema. Este problema pode ser contornado usando *spray* nasal ou a via injetável. Ambas as modalidades aumentam a biodisponibilidade do medicamento, aumentando a probabilidade de intervenção bem-sucedida. A forma nasal da sumatriptana é mais eficaz e com início de ação mais rápido que a forma nasal da diidroergotamina, porém a taxa de recaída é maior por causa da meia-vida da sumatriptana comparada com a da diidroergotamina.

Naratriptana

A principal vantagem da naratriptana é sua longa meia-vida (6 horas); esta é mais curta que a da diidroergotamina, porém mais longa que a maioria das triptanas, exceto a frovatriptana. A maior desvantagem da naratriptana é o retardo no início da ação, em torno de 2 a 3 horas. Para a enxaqueca típica, que se desenvolve em ½ a 1 hora, este medicamento pode não ter valia, pois a sensibilização central pode ter ocorrido antes que a concentração sanguínea ótima do fármaco seja alcançada. Estudos consideraram que este medicamento pode ser administrado como coadjuvante, 2 horas após usado um fármaco de meia-vida mais curta, como a sumatriptana, de modo a conseguir um período mais prolongado de alívio sustentado e diminuir a probabilidade de recaída. Encontra-se em estudos seu uso adicional como agente profilático da enxaqueca menstrual durante o período de vulnerabilidade à enxaqueca. A recomendação é iniciar a medicação 3 dias antes do início da menstruação e mantê-la durante 6 dias.[3]

Zolmitriptana

A zolmitriptana tem meia-vida mais longa que a sumatriptana e $T_{máx}$ mais curto. Embora o fabricante indique que este fármaco pode ser administrado após o início da crise, a recomendação apesar disso é tomá-lo o mais precocemente possível para evitar a sensibilização central. A zolmitriptana está também disponível em uma versão "dissolvida" que se liquefaz na boca antes de passar para o estômago, e em um sistema intranasal que é absorvido pela mucosa nasal altamente vascularizada.

Rizatriptana

A rizatriptana tem início de ação rápido, similar ao do zolmitriptana, e o $T_{máx}$ é alcançado em 1 hora. Suas apresentações são em

TABELA 23-2

Triptanas

FORMULAÇÕES E DOSAGENS DE TRIPTANAS[i]	$T_{máx}$ (h)	MEIA-VIDA (h)
Almotriptana, 6,25, 12,5 mg	2,6	3-4
Eletriptana, 20, 40 mg	2,8	4
Frovatriptana, 2,5 mg	2-3	26
Naratriptana, 1, 2,5 mg	2-3	6
Rizatriptana, 5, 10 mg	1	2-3
Sumatriptana, 20, 50, 100 mg	2	2
Sumatriptana, 20 mg nasal	1-1,5	2
Sumatriptana, 6 mg injetável	5-20 min	2
Zolmitriptana, 2,5, 5 mg	1	3

$T_{máx}$, Tempo para atingir a concentração plasmática máxima.
[i]Nota da Revisão Científica: Várias dessas preparações não se encontram atualmente disponíveis no Brasil.

comprimido e um *wafer* que se dissolve na boca. A rizatriptana (10 mg) tem eficácia maior que as demais triptanas orais na resolução da cefaleia enxaquecosa 2 horas após a administração. A forma solúvel é recomendada para pacientes com náusea.

Frovatriptana

Entre todas as triptanas, a frovatriptana é o fármaco de meia-vida mais prolongada (26 horas). Esta característica pode ser um benefício distinto nas enxaquecas com duração superior a 4 horas, e Géraud e colaboradores[12] relataram que a frovatriptana tem a menor taxa de recaída entre as triptanas. O $T_{máx}$ da frovatriptana é de 2 a 4 horas em dose única (2,5 mg), que é mais lento que a maioria dos outros fármacos do grupo. Este medicamento pode não ser tão eficaz para a enxaqueca que se desenvolve rapidamente, por causa desta propriedade farmacocinética. A frovatriptana é também usada para evitar a enxaqueca relacionada com a menstruação, de maneira similar à naratriptana. Recomenda-se que a paciente comece o medicamento 2 a 3 dias antes da menstruação e o mantenha por 6 dias.

Eletriptana

A eletriptana é bem absorvida após administração oral e mostra uma concentração plasmática de pico ocorrendo aproximadamente 1,5 hora depois da ingestão. Em pacientes com enxaqueca intensa, a $T_{máx}$ média é de 2 horas. Esta propriedade constitui uma real vantagem na enxaqueca de desenvolvimento rápido. A meia-vida terminal do fármaco é de aproximadamente 4 horas, e Géraud e colaboradores[12] relataram que ele apresenta uma taxa de recorrência relativamente baixa, em comparação com rizatriptana, sumatriptana e zolmitriptana.

Almotriptana

A almotriptana tem meia-vida de 3 a 4 horas e taxa de recaída baixa em relação a rizatriptana, sumatriptana ou zolmitriptana. Há muito poucas informações sobre a preparação de liberação sustentada (24 horas) da almotriptana. Relatou-se que a almotriptana apresenta significativamente menos eventos adversos quando comparada com as demais triptanas. De forma similar à frovatriptana, a almotriptana tem uso na prevenção da enxaqueca menstrual.

Contraindicações aos derivados do ergot e triptanas

O Quadro 23-2 lista as contraindicações, as precauções e as reações adversas mais comuns observadas com as triptanas.

Isometepteno

O isometepteno é um vasoconstritor com ação similar à da ergotamina. Nos Estados Unidos está disponível uma associação (Midrin®) com isometepteno, paracetamol e dicloralfenazona, útil para o tratamento da cefaleia enxaquecosa leve a moderada.[iv] O mecanismo de ação provavelmente envolve a vasoatividade simpatomimética do isometepteno combinada ao efeito analgésico do paracetamol. A dicloralfenazona tem efeito tranquilizante moderado e possivelmente um efeito inibitório central da dor. O medicamento tem que ser usado por via oral no início da cefaleia, caso contrário a probabilidade de ineficácia aumenta significativamente. Está indicado para o tratamento sintomático da enxaqueca e da cefaleia do tipo tensional e pode ser combinado com um AINE para aumentar a eficácia. Este fármaco não deve ser usado concomitantemente a inibidores da MAO (Cap. 12). Além disso, não deve ser empregado em pacientes com lesões parciais da medula espinal, por causa de relatos de crises hipertensivas após uso de fármacos simpatomiméticos em tais pacientes. Não deve ser usado concomitantemente com qualquer triptana.

Antieméticos

Os derivados fenotiazínicos são neurolépticos empregados para o alívio sintomático da enxaqueca. Especificamente, eles podem controlar as náuseas e a irritação gástrica que acompanham uma crise enxaquecosa em função de seus efeitos sobre o esvaziamento gástrico e a motilidade intestinal; estas ações favorecem a absorção, o que é útil quando os medicamentos para enxaqueca são usados por via oral. Estão disponíveis em comprimidos, supositórios e para administração parenteral. Os neurolépticos são antagonistas do receptor D_2 da dopamina (Cap. 12). Podem causar reações extrapiramidais, como a discinesia tardia, embora para os agentes mais comumente usados para a náusea (metoclopramida, prometazina e proclorperazina) a incidência dessas reações seja baixa. Os fármacos antieméticos comumente usados especificamente para reduzir os sintomas eméticos da enxaqueca são a proclorperazina, a metoclopramida, a prometazina e a trimetobenzamida.

QUADRO 23-2

Contraindicações, Precauções e Reações Adversas a Triptanas

Contraindicações e Precauções
Alergia aos fármacos
Angina de Prinzmetal (variante)
Gravidez
Amamentação
Diabetes
Doença hepática
Hipertensão não controlada
Doença da artéria coronária
Enxaqueca basilar
Uso de inibidor da MAO nos últimos 14 dias
Enxaqueca hemiplégica
Doença vascular periférica
Doença vascular cerebral
Comprometimento da função hepática
Uso de derivados do ergot ou de outros medicamentos anti-5-HT

Reações Adversas
Comuns
Astenia
Dor no peito
Rigidez do pescoço
Rigidez da mandíbula
Tontura
Coriza
Parestesias

Incomuns
Anafilaxia
Vasospasmo coronariano
Infarto agudo do miocárdio
Parada cardíaca
Taquicardia ventricular
Crise hipertensiva
Acidente vascular cerebral

5-HT, 5-Hidroxitriptamina; *MAO*, monoamino-oxidase.

Tratamento Clínico da Enxaqueca

Antes de decidir uma conduta terapêutica, a frequência da cefaleia tem que ser determinada. Se cefaleia ocorrer menos de uma vez por semana, é conveniente considerar apenas o tratamento sintomático, a menos que tal cefaleia infrequente seja tão intensa e incapacitante que exija intervenções mais específicas. Se a frequência for maior que uma por semana, impõe-se considerar um tratamento farmacológico preventivo. Além disso, se o paciente faz uso de analgésicos mais que duas vezes por semana para alívio das cefaleias, é provável que esses medicamentos causem cefaleia por uso excessivo, o que exige intervenções especializadas para o controle da dor.

[iv]Nota da Revisão Científica: No Brasil as associações similares contêm isometepteno, dipirona e cafeína (Doridina, Neosaldina, Neralgyn).

A estratégia mais comum para o tratamento da enxaqueca é denominada *cuidados progressivos*. Esta forma de tratamento começa com os níveis mais inferiores de cuidado terapêutico, para em seguida progredir passo a passo caso o paciente não responda a cada dado nível. O patamar mais inferior dos cuidados terapêuticos envolve usualmente analgésicos simples adquiridos sem receita. Caso estes medicamentos não consigam ter a eficácia desejada, o paciente recebe a prescrição de uma combinação analgésica. Se esta medicação for insuficiente, usualmente oferece-se um medicamento específico para enxaqueca, em geral em comprimidos; se não houver sucesso, pode-se empregar uma formulação injetável. O problema desta estratégia é a demora na eficiência do tratamento, as visitas de acompanhamento infrutíferas, as prescrições sem sucesso, o desencorajamento e finalmente o abandono do tratamento.

Os especialistas em cefaleia recomendam atualmente uma intervenção estratificada para o tratamento da cefaleia. Este protocolo leva em conta a intensidade e a incapacidade motivada pelas crises de enxaqueca e fornece de imediato ao paciente o medicamento apropriado para a situação. Com isto, limita-se o longo retardo para atingir os benéficos terapêuticos.

As orientações gerais para a seleção de medicamentos para o alívio sintomático da enxaqueca devem levar em consideração o estado geral do paciente e a gravidade e a duração de cada crise (Quadro 23-3). O fator custo também é importante, particularmente em áreas socioeconomicamente desfavorecidas, onde os pacientes podem não desfrutar de uma adequada cobertura de saúde e não conseguir arcar com o alto custo de alguns medicamentos surgidos mais recentemente.

FÁRMACOS PARA A PROFILAXIA DA ENXAQUECA E PARA OUTRAS SÍNDROMES DOLOROSAS CRÔNICAS

As seções seguintes deste capítulo discutem os fármacos usados para a profilaxia da enxaqueca e o tratamento de outras condições de dor crônica, tais como cefaleia em salvas, distúrbios musculoesqueléticos e dor neuropática. Embora os medicamentos para uso em cada uma dessas condições possam em geral ser os mesmos, algumas diferenças particulares são destacadas, quando relevantes. A seleção da medicação é ainda empírica; entretanto, na medida da expansão do conhecimento sobre as características fisiopatológicas dos vários distúrbios e das interações dos fármacos com seus receptores-alvo, os fármacos passarão a ser selecionados conforme os receptores que o clínico quiser atingir.

QUADRO **23-3**

Medicações para Impedir o Início de Cefaleia Enxaquecosa Leve, Moderada e Intensa em Esquema Terapêutico Estratificado

CEFALEIA LEVE	CEFALEIA MODERADA	CEFALEIA GRAVE
Paracetamol	AINEs	Supositórios de ergotamina + supositório de proclorperazina
AINEs	Isometepteno	Sumatriptana subcutânea/nasal
Isometepteno	Ergotamina	Naratriptana oral
Proclorperazina ou metoclopramida para as náuseas	DHE nasal	Rizatriptana oral
Cafeína	Proclorperazina ou metoclopramida para as náuseas	Zolmitriptana oral
	Sumatriptana oral/nasal	DHE intramuscular
	Naratriptana oral	
	Rizatriptana oral	
	Zolmitriptana oral	

DHE, Diidroergotamina; *AINEs*, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais.

Bloqueadores de Receptores 5-HT

Além de suas ações em receptores 5-HT, a metisergida e a metilergonovina podem ter outras ações. Dado seu bloqueio sobre o receptor 5-HT_2, são considerados fármacos antisserotonina. A metisergida (um alcaloide semissintético do ergot) impede o extravasamento de plasma na dura-máter do rato apenas após administração prolongada, um efeito que não é observado pelo uso de curto prazo do fármaco. Saxena[39] verificou que a metisergida produzia vasoconstrição craniana apenas mínima *in vivo* durante crises agudas de enxaqueca. Estes achados apoiam a observação de que a metisergida é melhor agente profilático que agente para interromper o evento. A metilergonovina é um metabólito ativo da metisergida e está presente em concentrações três vezes maiores que a metisergida. Sua meia-vida é de aproximadamente 220 minutos, em contraste com a meia-vida da metisergida de apenas 60 minutos. A metisergida tem biodisponibilidade oral de 13%, por causa de seu extenso metabolismo hepático de primeira passagem, originando metilergonovina. A metilergonovina é rapidamente absorvida por via oral e tem uma biodisponibilidade de 60%.

A metilergonovina, o metabólito primário da metisergida, responde provavelmente pela maior parte da ação da metisergida no tratamento profilático da enxaqueca crônica e da cefaleia em salvas. Acredita-se que os medicamentos atuem como agonistas nos receptores trigeminovasculares aferentes 5-HT_{1D} causando diminuição da atividade das fibras de dor e são mais úteis na enxaqueca resistente e em cefaleias causadas por uso excessivo de medicamentos. Elas apresentam atividade vasoconstritora periférica, embora não tão intensa quanto a ergotamina. Podem também causar vasoconstrição das artérias no leito carotídeo, onde há maior concentração de receptores 5-HT_{1B}, porém nestes receptores o efeito vasoconstritor das triptanas é maior, o que pode explicar por que são medicações superiores no que tange ao bloqueio do início das crises.

O uso em longo prazo da metisergida e da metilergonovina está associado com fibrose retroperitoneal, pleuropericárdica e subendocárdica. Como a maioria dos pacientes que fazem uso destes medicamentos não desenvolve estas complicações, acredita-se que as reações fibróticas sejam idiossincráticas. Apesar disso, a literatura faz recomendações de protocolos para o uso desses fármacos, que incluem dar ao paciente um descanso dos medicamentos a cada 6 meses e realizar ressonância magnética ou tomografia computadorizada visando a fibrose retroperitoneal e radiografia de tórax para a fibrose pleuropulmonar. Os pacientes em tratamento com metisergida e metilergonovina devem ser alertados para a possibilidade de uma reação fibrótica. Por causa destes efeitos adversos potenciais extremamente graves, a metisergida e a metilergonovina estão reservadas para as cefaleias crônicas mais recalcitrantes. Ambos os fármacos são iniciados na menor dose disponível pela formulação e aumentados lentamente até uma dose diária máxima. Após 6 meses de uso o paciente deve permanecer sem fármaco durante 30 dias e avaliado como indicado acima para investigação de reações fibróticas.

Antidepressivos Tricíclicos

Opioides, aspirina, paracetamol, AINEs ou combinações são os medicamentos mais amplamente prescritos para o tratamento da cefaleia e outras dores, porém o uso de ATCs para o tratamento da dor crônica, incluindo cefaleia, é a próxima classe de fármacos mais comum. Entre todos os antidepressivos, os ATCs de primeira geração mostraram-se eficazes no tratamento preventivo de dor neuropática, enxaqueca e cefaleia tensional. Para a dor neuropática, o fármaco desta classe mais comumente usado é a amitriptilina. O efeito dos ATCs na dor é distinto da modulação da depressão. Pensava-se que a inibição da recaptura de 5-HT fosse o modo primário de ação, até que os ISRSs foram desenvolvidos e mostrou-se que ofereciam pouco ou apenas modesto benefício na dor crônica ou na cefaleia. O mecanismo de ação dos ATCs pode relacionar-se com a atividade do receptor 5-HT pré- ou pós-sinapticamente, porém a ação exata é ainda discutida. Os ATCs podem causar infrarregulação dos receptores 5-HT_2 que estão associados com a inflamação perivascular excitatória. Além disso, os fármacos que inibem a recaptura de 5-HT e de NE parecem ser mais benéficos que os fármacos que inibem exclusivamente a

recaptura de uma ou de outra. O alívio da dor em algumas condições é modesto, e os efeitos adversos (p. ex., sedação e efeitos parassimpatolíticos) são particularmente perturbadores para alguns pacientes.

Os resultados de uma metanálise fundamentaram a conclusão de que o efeito de modulação da dor dos antidepressivos é independente de seu efeito antidepressivo. O benefício em relação à dor ocorreu depois de poucos dias após o início do tratamento, enquanto o alívio da depressão tomou mais tempo e exigiu dose mais elevada. É possível que o bloqueio da recaptura de 5-HT apenas seja insuficiente para aliviar a dor, porém reforça os efeitos de alívio na dor do bloqueio da recaptura de NE. Isto explicaria o fato de a amitriptilina, que inibe a recaptura de 5-HT mais que a da NE, ser mais eficaz no tratamento da dor que fármacos como a desipramina, que inibe primariamente a recaptura de NE (Cap. 12). Os fármacos que inibem a recaptura de 5-HT também melhoram o distúrbio obsessivo-compulsivo, porém os fármacos que inibem primariamente a captação de NE, como a desipramina, não o fazem.

A escolha de um ATC deve basear-se na eficácia relatada para a enxaqueca e no perfil de efeitos adversos do medicamento. Os efeitos colaterais anticolinérgicos são os mais problemáticos para os pacientes e com frequência são o principal fator de abandono do tratamento (Cap. 12). As aminas terciárias têm efeitos anticolinérgicos mais potentes que as secundárias, porém apresentam maior eficácia para a dor. As aminas secundárias, conquanto menos eficazes para a cefaleia e a dor, são mais bem toleradas.

A administração de ATCs em pacientes idosos e pacientes com histórico de anormalidades cardíacas deve ser feita com precaução. Recomenda-se em geral que os pacientes com mais de 50 anos façam um controle eletrocardiográfico antes de iniciar a medicação. Os ATCs devem ser usados com cautela nos pacientes gravemente deprimidos e suicidas, porque a margem de segurança para dosagem excessiva é baixa, em função de seus efeitos bloqueadores da condução cardíaca (Cap. 12).

Os ATCs são tipicamente iniciados com a menor dose possível, seguida por um lento aumento na dose. O paciente deve ser alertado sobre efeitos adversos como sedação e boca seca. O ganho de peso pode ser um problema significativo para a maioria dos ATCs, embora a protriptilina estivesse associada a uma discreta perda de peso em um estudo de cefaleia tensional.[5] Muitos dos efeitos adversos diminuem à medida que o paciente adapta-se ao medicamento. Diferentes posologias e diferentes fármacos podem ser usados para diminuir o risco de sedação.

Inibidores Seletivos da Recaptura de Serotonina

Embora os efeitos analgésicos dos ISRSs tenham sido desapontadores, estes fármacos podem ser úteis no tratamento geral de cefaleias e outras síndromes dolorosas. Se um paciente estiver sob tratamento de ATC e com alívio da dor, porém a consequente sedação for problemática, a adição de fluoxetina (um ISRS) pela manhã pode ajudar a aliviar a sedação, permitindo que o paciente mantenha-se sob o benefício do ATC. A combinação de um ATC com fluoxetina está sendo usada para o tratamento de fibromialgia, provavelmente por causa do efeito adicional na inibição da recaptura da 5-HT com os fármacos que inibem a recaptura de 5-HT e NE. Entretanto, a combinação com outro fármaco que aumente a disponibilidade de 5-HT deve ser feita com cautela, pois alguns pacientes podem apresentar toxicidade à 5-HT ou desenvolver a síndrome da serotonina, um efeito adverso potencialmente fatal causado por excesso de 5-HT no sistema (Cap. 12).

Outro uso dos ISRSs refere-se ao seu efeito na ansiedade e no comportamento obsessivo-compulsivo. Frequentemente os pacientes que apresentam síndromes de dor crônica sofrem concomitantemente de ansiedade ou desenvolvem fixação a respeito da dor. Sugeriu-se que a adição de um ISRS à medicação usada para melhorar a dor pode beneficiar estes pacientes, dado que tais fármacos diminuem esse componente obsessivo, permitindo que os pacientes desviem o foco do problema doloroso.

Outros Antidepressivos

Numerosos antidepressivos sem atividade ISRS ou ATC podem ter utilidade na dor crônica, embora sem efeito direto na dor em si. A venlafaxina é um antidepressivo da classe dos inibidores de recaptura de serotonina e NE que é mais potente como bloqueador da recaptura de 5-HE do que de NE, com menos efeitos anticolinérgicos adversos que os ATCs (Cap. 12). Observou-se que a venlafaxina é eficaz no tratamento de dor crônica, dor neuropática e enxaqueca.[25] A venlafaxina tem também significativo efeito ansiolítico, e pode ser útil na modulação da ansiedade dos pacientes com relação à sua dor. O uso da formulação de liberação prolongada pode resultar em menos efeitos adversos. A duloxetina (inibidor da recaptura de serotonina e NE) também foi estudada em pacientes com enxaqueca. O fármaco mostrou-se eficaz na redução da cefaleia, porém o efeito estava ligado à presença concomitante de ansiedade.[43]

A trazodona (um antidepressivo heterocíclico) é um inibidor mais seletivo da recaptura de 5-HT e não mostrou utilidade em cefaleia ou outras dores, mas sim como medicamento para o sono. A trazodona está associada com priapismo em homens e deve ser usada com cautela. Pode causar hipotensão ou síncope e os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente durante a fase inicial do tratamento. A nefazodona (um análogo da trazodona) é também útil na indução e na manutenção do sono. Além disso, a nefazodona é um antagonista do receptor 5-HT_2 e mostrou ser benéfica na cefaleia, porém nos Estados Unidos seu uso foi interrompido.

A mirtazapina não se mostrou útil no tratamento de dor ou cefaleia, porém seu intenso efeito sedativo a torna útil como adjuvante do sono. O fármaco pode causar ganho de peso significativo e deve ser usado com precaução.

Bloqueadores de Receptores β-Adrenérgicos

Os β-bloqueadores são fármacos amplamente usados na prevenção da enxaqueca (Tabela 23-3). Eles não foram considerados úteis na prevenção da cefaleia tensional e não são tão úteis como os bloqueadores de canais de Ca^{2+} na profilaxia da cefaleia em salvas. A escolha de um β-bloqueador é orientada pela consideração dos efeitos adversos potenciais e pelo histórico médico do paciente. Os dois β-bloqueadores com pouca penetração no SNC não são lipofílicos; admite-se que sejam acompanhados de menos efeitos adversos, como p.ex. a depressão. Além disso estes fármacos não são metabolizadas no fígado e portanto não sofrem influência de medicamentos que sejam afetados pelo sistema enzimático do citocromo P450. Os dois β-bloqueadores com atividade β_1 seletiva[v] são mais seguros para emprego em pacientes com história de asma; não obstante, os pacientes devem ser monitorados cuidadosamente, porque a seletividade não é exclusiva. Por causa do risco de acidente vascular cerebral, os β-bloqueadores não devem ser indicados para pacientes que apresentam enxaqueca basilar ou outras cefaleias com sintomas neurológicos significativos.

O mecanismo de ação dos β-bloqueadores não está determinado. Presumiu-se originalmente que seu efeito fosse causado por sua vasoatividade, porém isto é provavelmente apenas uma parte do quadro. A Tabela 23-3 lista os β-bloqueadores com sua eficácia antienxaqueca relativa.

Fármacos Anticonvulsivantes

O topiramato, o ácido valproico e a gabapentina também são usados para a profilaxia da enxaqueca. Eles são discutidos mais adiante.

Bloqueadores de Canais de Ca^{2+}

O bloqueador de canais de Ca^{2+} mais amplamente usado para a enxaqueca e para a cefaleia em salvas é o verapamil. Entretanto, o mecanismo exato da ação é desconhecido. A hipótese é que os bloqueadores de canal de Ca^{2+} atuem no sistema nociceptivo interferindo com a liberação Ca^{2+} dependente da substância P (SP) e, possivelmente, de outros neurotransmissores em terminais nervosos sensitivos. Os bloqueadores de canais de Ca^{2+} podem também interferir com a inflamação neurovascular e com o início e a propagação da depressão cortical progressiva dependente de Ca^{2+}, que é uma característica fisiopatológica da enxaqueca. Os bloqueadores de canais de Ca^{2+} bloqueiam o influxo transmembrana de Ca^{2+} através de canais iônicos lentos, voltagem-dependentes, em neurônios motores (Cap. 26). O efeito inibitório não

[v]Nota da Revisão Científica: Atenolol e metoprolol, cf. Tabela 23-3.

TABELA **23-3**

β-Bloqueadores Úteis na Prevenção da Enxaqueca

NOME NÃO COMERCIAL (GENÉRICO)	EFICÁCIA ANTI ENXAQUECOSA	SELETIVIDADE PARA O RECEPTOR	PENETRAÇÃO NO SNC
Propranolol	++++	β_1, β_2	Boa
Nadolol	++++	β_1, β_2	Discreta
Timolol	++	β_1, β_2	Boa
Atenolol	+++	β_1	Discreta
Metoprolol	+	β_1	Boa

SNC, Sistema nervoso central.

afeta todas as funções dependentes de Ca^{2+}, mas principalmente as funções vasculares e cardíacas. O influxo de Ca^{2+} pode ter efeito citotóxico (um fator que pode estar envolvido na enxaqueca durante as fases de isquemia cerebral); admite-se que os bloqueadores de canais de Ca^{2+} tenham uma influência protetora neste processo. O NO, que também tem envolvimento em estados dolorosos crônicos, é produzido através de um mecanismo intracelular envolvendo o influxo de Ca^{2+} após ativação do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA), e os bloqueadores de canais de Ca^{2+} podem diminuir a produção do NO por inibição desse influxo. Observou-se também que os agonistas $5HT_{1D/1B}$ como a sumatriptana abolem a sinalização de NO evocada pelo receptor NMDA no córtex cerebral.[41]

O uso de bloqueadores de canais de Ca^{2+} na prevenção da enxaqueca não está tão bem fundamentado quanto o de β-bloqueadores. O verapamil é um dos medicamentos mais eficazes disponíveis para o tratamento profilático da cefaleia em salvas. Em geral, o paciente começa com uma dose baixa, que é lentamente aumentada até o nível de tolerância. As formulações de liberação sustentada geralmente exigem aumento da posologia e podem não ser tão eficazes para o tratamento da cefaleia como as de ação mais curta. Problemas com bradicardia e hipotensão requerem monitoração rigorosa do paciente.

Anti-histamínicos

Exceto para ciproeptadina e hidroxizina, os anti-histamínicos (Cap. 22) não mostraram particular eficácia no tratamento da cefaleia. A ciproeptadina tem numerosas ações não histamínicas que podem responder por sua eficácia, tais como atividade de bloqueio de canais de Ca^{2+} e antagonismo $5\text{-}HT_2$, que a tornam útil na prevenção da enxaqueca e no tratamento da síndrome da serotonina. A ciproeptadina é um fármaco importante no tratamento da enxaqueca na infância. O efeito da ciproeptadina na melhora da cefaleia pode ser causado pelo mesmo mecanismo da metilergonovina e da metisergida; entretanto, o mecanismo definitivo é obscuro. A combinação de propranolol com ciproeptadina pode ter efeito mais benéfico que cada fármaco separadamente. A sedação, o ganho de peso e os efeitos anticolinérgicos adversos tendem a restringir a utilidade do fármaco.

A hidroxizina é também usada no tratamento da cefaleia, sendo comumente administrada no pronto atendimento hospitalar em combinação com um opioide para fazer cessar crises agudas de enxaqueca. Estudos mais recentes, no entanto, mostraram que este esquema não é tão eficaz quanto o uso de diidroergotamina combinada com metoclopramida ou uma triptana injetável. A hidroxizina é frequentemente usada como parte do protocolo de tratamento da cefaleia causada por uso excessivo de analgésicos.

Indometacina e Cefaleias Responsivas à Indometacina

Um grupo de cefaleias primárias incomuns mostra uma remissão drástica após administração do fármaco anti-inflamatório indometacina. Por causa desta resposta única, o International Headache Society Classification Committee inseriu a resposta positiva à indometacina entre os critérios diagnósticos deste grupo de cefaleias. As cefaleias que são responsivas à indometacina estão listadas no Quadro 23-4.

QUADRO **23-4**

Cefaleias Responsivas à Indometacina

Cefaleia de esforço ou de tosse
Cefaleia coital
Hemicrânia contínua
Hemicrânia paroxística crônica
Cefaleia em pontadas idiopática

O fato de algumas cefaleias responderem drasticamente à indometacina, enquanto outras respondem variavelmente e menos, levou à especulação quanto às possíveis características fisiopatológicas destas cefaleias e da existência de um mecanismo de ação da indometacina diferente do de qualquer outro AINE. A indometacina é um inibidor de cicloxigenases 1 e 2 similar a outros AINEs, porém a única diferença que sobressai é sua capacidade singular de alterar o fluxo sanguíneo cerebral sem induzir vasoespasmo. Observou-se que a indometacina é capaz de modular o fluxo sanguíneo cerebral através de vias nitrérgicas.

Adrenocorticosteroides

Os adrenocorticosteroides (Cap. 35) são úteis no tratamento da dor inflamatória aguda, da cefaleia e de algumas dores neuropáticas. Os esteroides são usados nas formas tópica, oral e injetável.

Embora os corticosteroides sejam mais eficazes no tratamento da cefaleia em salvas, verificou-se sua utilidade no tratamento da enxaqueca intratável não responsiva a outras formas de tratamento. Normalmente, administra-se uma dose inicial elevada de um esteroide, e a seguir a dose é progressivamente reduzida em um período de 1 ou 2 semanas. Este esquema usualmente faz cessar a enxaqueca, permitindo a introdução de medicamentos apropriados para o tratamento da cefaleia. Mais recentemente tem havido preocupação com a necrose avascular relacionada ao tratamento com esteroides; embora essa condição seja rara, formulários de consentimento apropriados devem ser obtidos quando este grupo de fármacos é empregado.

Acredita-se que os esteroides atuem por vários mecanismos nas síndromes de dor crônica: por modulação de receptores do ácido γ-aminobutírico ($GABA_A$) localizados fora da barreira hematoencefálica, os esteroides suprimem a inflamação neurogênica e o extravasamento de plasma induzido pelo CGRP e pela SP. Os fármacos moduladores de receptores $GABA_A$ podem ser o meio de atingir os nervos eferentes com tratamentos específicos. Os hormônios esteroides modulam a inflamação neurogênica relacionada com a enxaqueca, com a cefaleia em salvas e com a artrite. Os esteroides bloqueiam completamente o extravasamento neurogênico mediado pela liberação de neuropeptídeos como o CGRP e a SP. Observou-se também que os esteroides atuam em canais de Ca^{2+}, mostrando alguma seletividade nos seus efeitos bloqueadores sobre as diferentes correntes de Ca^{2+} ativadas por alta voltagem. Alguns destes efeitos envolvem provavelmente o bloqueio direto de canais de Ca^{2+}.

O tratamento com esteroides injetáveis e orais é eficaz no controle da inflamação aguda e crônica da ATM. Os corticoides intra-articulares reduzem a dor e o edema associados com doenças inflamatórias de músculos e articulações. Pacientes portadores de inflamação da ATM são tipicamente de início colocados em um protocolo que inclui dieta pastosa, calor úmido, AINEs e possivelmente esteroides para suprimir a inflamação articular.

A cortisona e a hidrocortisona injetadas intra-articularmente são benéficas, porém tendem a difundir-se para fora da articulação rapidamente, não fornecendo um efeito sustentado. O éster fosfato dissódico da betametasona é usado juntamente com a forma de éster acetato insolúvel,[vi] combinando o efeito rápido do éster fosfato com o efeito sustentado do éster acetato. O acetonido e o hexocetonido de triancinolona também têm solubilidade muito baixa e efeito de longa duração. Três injeções podem ser aplicadas em uma articulação, porém deve haver um intervalo de 4 semanas entre elas.

Após uma lesão do nervo na qual as fibras sensitivas aferentes sejam esmagadas ou interrompidas, a porção proximal do nervo é estimulada pelo fator de crescimento nervoso a regenerar-se e a restabelecer o contato com a porção distal. Neste processo, o terminal proximal forma uma massa de protrusões neuronais denominada *neuroma*. As protrusões geram descargas ectópicas espontâneas sinalizando dor centralmente, e mostrou-se que esta atividade neuronal é reduzida pela aplicação de esteroides. A redução na descarga espontânea não é causada por redução do número daquelas protrusões, mas provavelmente pela estabilização da condutividade da membrana neuronal. Pode-se injetar um esteroide como a dexametasona na área do neuroma. Em geral são necessárias várias injeções com anestésico local e esteroide para que cessem as descargas espontâneas.

O tratamento com corticosteroides é usado para controlar os sintomas da infecção aguda pelo herpes zoster, e a experiência mostrou que a infecção não é disseminada pelo uso de tais fármacos. Esmann e colaboradores,[9] em um estudo duplo-cego, mostraram que os esteroides não foram superiores ao placebo na prevenção do desenvolvimento da neuralgia pós-herpética após infecção pelo zoster; entretanto, Keczkes e Basheer[22] mostraram que o tratamento com prednisolona após desenvolvimento da neuralgia pós-herpética reduziu a duração do quadro doloroso. Esses autores mostraram também que o tratamento com carbamazepina não foi mais eficaz que o placebo no que se refere à modulação da dor herpética.

FÁRMACOS USADOS EM DORES MUSCULOESQUELÉTICAS

Relaxantes Musculares de Ação Central

Os relaxantes musculares de ação central estão indicados para alívio das condições dolorosas musculoesqueléticas agudas de origem local, porém eles devem ser usados apenas como um auxiliar de um programa que inclua fisioterapia, calor úmido e gelo e outros tratamentos não farmacológicos. Poucos estudos mostram a eficácia dos relaxantes musculares e muitos clínicos são céticos sobre seu uso generalizado, em função da falta de evidências de benefícios outros além dos efeitos sedativos desses fármacos. Há muitas causas para os espasmos musculares, e os relaxantes musculares não são eficazes em todas elas (Cap. 13). Considera-se, geralmente, que os fármacos seguintes tenham capacidade de relaxamento muscular:

1. *Carisoprodol*. O carisoprodol é metabolizado a meprobamato e tem o potencial para hábito, com desenvolvimento de dependência física e psicológica. Em 1987, o National Institute on Drug Abuse citou o carisoprodol em 54º lugar entre 234 fármacos com uso abusivo. A recomendação é que ele seja usado apenas por curto período.
2. *Ciclobenzaprina*. A ciclobenzaprina é um composto tricíclico semelhante aos ATCs. Com efeitos adversos anticolinérgicos similares aos dos ATCs, este fármaco é tipicamente escolhido para pacientes com mialgia e dor miofascial. Recomenda-se seu uso com cautela em pacientes mais idosos e apenas por curto prazo. Este fármaco pode ser escolhido para pacientes com dor muscular moderada com dificuldades de sono. O comprometimento do sono é um frequente acompanhante da dor musculoesquelética, e a normalização da qualidade e da duração do sono pode ter efeito benéfico na dor. O medicamento é em geral usado uma vez ao dia, ao deitar.
3. *Metocarbamol*. Trata-se de um relaxante muscular esquelético cuja maior eficácia é sobre a espasticidade muscular. Os efeitos adversos incluem convulsões, enjoo, sedação, náusea e visão turva.
4. *Metaxalona*. É um relaxante muscular esquelético para problemas musculares dolorosos agudos. Os efeitos adversos incluem leucopenia, hepatotoxicidade, *rash* cutâneo, tontura, cefaleia e náuseas.
5. *Baclofeno*. O baclofeno é em essência um relaxante muscular esquelético, útil em estados espásticos. Sua moderada atividade anticonvulsivante o torna útil como fármaco alternativo para a neuralgia do trigêmeo. Os efeitos adversos incluem confusão, visão turva, dor abdominal e fadiga. Diferentemente da carbamazepina, o baclofeno não é metabolizado no fígado. O baclofeno é um agonista de receptores $GABA_A$. A ativação desses receptores produz analgesia em modelos de dor aguda e crônica. Os dados indicam que um possível mecanismo para este efeito é um bloqueio (induzido pelo receptor $GABA_B$) da expressão do gene do receptor de neurocinina-1 na medula espinal. O GABA é um importante neurotransmissor que medeia a inibição no SNC. Aproximadamente 30% a 50% de todas as sinapses são definidas como GABAérgicas. O GABA é um neurotransmissor nos interneurônios corticais e do hipocampo. Foram identificados três subtipos farmacologicamente diferentes do receptor: $GABA_A$, $GABA_B$ e $GABA_C$. O receptor $GABA_A$ é pós-sináptico e localizado em neurônios simpáticos centrais e periféricos. O receptor $GABA_B$ é pré-sináptico e localizado em terminais nervosos centrais. Seu agonista é o baclofeno. O receptor $GABA_A$ age diretamente em um ionóforo de Cl^-, enquanto a atividade $GABA_B$ é mediada por uma proteína G_i (Cap. 13).
6. *Tizanidina*. A tizanidina age como um relaxante muscular central e tem efeito antinociceptivo. Ela é um agonista de receptores α_2-adrenérgicos similar à clonidina, que inibe a liberação de NE centralmente — isto é, no *locus ceruleus* e na medula espinal. Embora seja usada primariamente como um relaxante muscular, um estudo mostrou que a tizanidina é útil para o tratamento da cefaleia crônica diária.[38] Em razão de sua atividade agonista α_2, o fármaco tem sido usado intratecalmente para bloqueio da dor mediada pelo simpático através de seu efeito sobre os autorreceptores α_2-adrenérgicos no sistema nervoso simpático. A tizanidina é metabolizada no fígado e há relatos mostrando que causa elevações nas enzimas hepáticas, de forma que o clínico deve obter amostras basais do sangue para determinar os níveis da alanina aminotransferase e da aspartato aminotransferase[vii] antes do uso e monitorá-los durante o uso para assegurar-se de que o medicamento não está causando aumento nas enzimas. Os efeitos adversos comuns incluem boca seca, sonolência, astenia e tontura. As reações mais sérias a este medicamento incluem hepatotoxicidade, bradicardia e alucinações. Dada sua atividade agonista α_2-adrenérgica, a tizanidina em longo prazo pode reduzir a frequência cardíaca e a pressão sanguínea, de forma que estes sinais vitais devem ser monitorados durante seu uso.

Fármacos Anti-inflamatórios não Esteroidais

Os AINEs são discutidos no Capítulo 21. A maioria dos AINEs tem modo de ação similar; seu uso na dor orofacial em geral limita-se a condições agudas. Entretanto, dois deles, o cetorolaco e a indometacina (ver anteriormente), possuem características que

[vi]Nota da Revisão Científica: No Brasil, p. ex., Celestone Soluspan®.

[vii]Nota da Revisão Científica: Há vários nomes e siglas dessas enzimas em uso corrente no Brasil. A alanina aminotransferase (ALT) é também conhecida como transaminase glutâmico-pirúvica (GPT ou TGP); a aspartato aminotransferase (APT) também se denomina transaminase glutâmico-oxalacética (GOT ou TGO).

são particularmente úteis para condições de cefaleia além de seu uso em dores musculoesqueléticas.

Os AINEs são frequentemente usados em longo prazo para as artrites da ATM, porém não sem efeitos adversos. (Os inibidores da cicloxigenase-2 mais recentes, que se acredita estarem em larga medida livres de efeitos gástricos adversos, também não são usados em longo prazo sem problemas.) Além de alterar a função plaquetária, o uso crônico de AINEs pode ter efeito deletério sobre o processo de reparação endógeno da articulação. Na maior parte dos casos, os AINEs são usados como medidas temporárias para estabilizar crises agudas de dor, não havendo em geral recomendação para uso por tempo prolongado.

O cetorolaco injetável é de valor para o tratamento de condições com dor inflamatória aguda e crises de enxaqueca. Além disso, é um agente preemptivo após procedimentos que encerrem probabilidade de causar inflamação, tais como mobilização da ATM com lise, lavagem e manipulação. O cetorolaco não deve ser usado em pacientes com valores de creatinina sérica superiores a 5 mg/dL. A forma injetável de cetorolaco constitui uma forma mais rápida e eficaz de medicação na dor aguda. Um estudo sobre enxaqueca concluiu que 60 mg de cetorolaco por via intramuscular eram equivalentes a 100 mg de petidina com 50 mg de hidroxizina. O uso excessivo do medicamento pode causar insuficiência renal aguda. A terapia com cetorolaco deve limitar-se a 5 dias de tratamento.

A indometacina foi discutida previamente no tópico dos medicamentos para enxaqueca.

Benzodiazepínicos

Os benzodiazepínicos não são em geral usados no tratamento da dor crônica porque eles não são analgésicos. No entanto, o diazepam é usado por curtos períodos como relaxante muscular e agente ansiolítico em pacientes com dor miogênica aguda. O clonazepam não tem grande potencial para indução de hábito, sendo usado na dor neuropática crônica por causa de sua função como medicamento anticonvulsivante. O clonazepam é fármaco de escolha para o tratamento da síndrome da queimação na boca. O mecanismo de ação nesta condição não está compreendido, porém não é considerado decorrente de seu uso como ansiolítico. Os fármacos do tipo dos benzodiazepínicos agem no canal de cloreto $GABA_A$ (Cap. 13) que tem uma ampla gama de atividades no SNC, incluindo a modulação de convulsões, aumento dos efeitos comportamentais do álcool, efeito ansiolítico, sedação e relaxamento muscular.

FÁRMACOS USADOS EM DOR NEUROPÁTICA

A neuralgia do trigêmeo é a neuropatia mais comum da região orofacial. Embora Jurjani descrevesse a neuralgia do trigêmeo em meados dos anos 1100 e postulasse que ela era causada por compressão vascular dos nervos envolvidos, André em 1756 escreveu a primeira descrição abrangente da neuralgia do trigêmeo, cunhando o termo *tic douloureux*. Sua primeira paciente havia se submetido à avulsão de vários dentes na tentativa de tratar uma infecção da maxila. Após a última extração, André escreveu:

> *O que foi considerado como o fim de um sofrimento leve e tolerável tornou-se fonte das mais agudas e pungentes dores, eu diria que o início de um tic douloureux que a acometia noite e dia, privava-a de seu sono e proibia-lhe algumas das funções essenciais da vida. De fato, estas agitações periódicas tornaram-se tão frequentes que raramente lhe permitiam cinco ou seis minutos de paz em cada hora. A paciente não podia beber, comer, tossir, cuspir ou enxugar o rosto sem ser assaltada por todas as suas dores novamente.*

Em 1853, Trousseau, um neurologista francês, propôs que os episódios de *tic douloureux* eram causados por despolarização paroxística das vias trigeminais similar à despolarização cortical que ocorre na epilepsia. Ele sugeriu que os fármacos usados para tratar a epilepsia seriam úteis na epilepsia neurálgica. Entretanto, apenas em 1942, outro neurologista francês, Bergouignan, testou pela primeira vez o fármaco fenitoína em pacientes com neuralgia do trigêmeo. No início dos anos 1960, Blom, um neurologista sueco, realizou um ensaio com carbamazepina e observou sua eficácia na maioria dos seus pacientes. Estudos subsequentes mostraram que ambos os fármacos deprimiam a transmissão sináptica depois da estimulação do nervo maxilar ao nível do núcleo espinal do trigêmeo.

A compreensão atual da dor neuropática inclui muitos distúrbios que não são discutidos detalhadamente aqui. Em termos gerais a neuropatia do trigêmeo é dividida em distúrbios que envolvem mecanismos de sensibilização periféricos e centrais. O Quadro 23-5 lista os critérios diagnósticos para as várias condições de dor neuropática encontradas na região orofacial. É crucial que se faça um diagnóstico preciso antes de instituir o tratamento. A seleção dos medicamentos é um assunto complexo que envolve a compreensão dos mecanismos da dor. A neuralgia do trigêmeo e as condições de dor neuropática central são tratadas com medicações sistêmicas. Caso não haja resposta aos medicamentos, as intervenções cirúrgicas são uma opção frequente. As neuropatias periféricas são frequentemente tratadas por aplicação de fármacos no local da dor, em esquemas combinados com agentes sistêmicos para melhor controle da dor. As seções seguintes discutem os medicamentos usados para tratamento da dor neuropática.

Fármacos Anticonvulsivantes

Os mecanismos responsáveis pelo efeito dos medicamentos anticonvulsivantes variam e dependem do tipo de fármaco. Os mais eficazes para a neuralgia do trigêmeo são os bloqueadores de canais de Na^+ uso-dependentes; entretanto, estes medicamentos não são usualmente os mais eficazes para outras neuropatias crônicas periféricas e centrais.

Carbamazepina

A carbamazepina é considerado o padrão-ouro para o tratamento da neuralgia do trigêmeo, porém ela também é usada para tratar outras condições de dor neuropática e cefaleia. Embora o ácido valproico seja o único anticonvulsivante aprovado para o tratamento da enxaqueca e tenha mostrado benefício, outros anticonvulsivantes como a carbamazepina têm sido usados com sucesso em casos selecionados. Na dor neuropática, acredita-se que o modo primário de ação da carbamazepina seja sua ação como bloqueador de canais de Na^+ uso-dependentes, causando inibição da descarga neuronal repetitiva. Estruturalmente ela é similar e relacionada aos ATCs.

Antes de tratar-se com carbamazepina, o paciente deve realizar exames laboratoriais basais para a função hepática e hemograma completo com contagem de células totais, plaquetas e leucograma. Está disponível uma formulação de carbamazepina de liberação prolongada. Esta preparação requer uma posologia de apenas duas vezes ao dia, o que é mais conveniente para o paciente e melhora a aderência. Inicialmente os testes de função hepática devem ser obtidos a cada 30 dias para verificar a resposta hepática ao medicamento (Cap. 14). A carbamazepina induz o CYP3A4 e outras subfamílias do sistema citocromo P450, levando a aumento do metabolismo do fármaco e diminuição de seus níveis séricos. O resultado deste efeito é observado após 1 a 2 semanas de tratamento e requer aumentos da dose para o melhor controle da dor. O efeito indutor também reduz o efeito de alguns outros fármacos.

Gabapentina

A gabapentina é empregada para convulsões desde meados dos anos 1980, porém só se tornou disponível nos Estados Unidos nos anos 1990. Seu uso na dor se tornou objeto de grande interesse, e numerosos artigos descreveram os benefícios da gabapentina no tratamento de vários distúrbios de dor crônica, incluindo neuralgia do trigêmeo, neuropatia diabética, neuropatia periférica e enxaqueca. A gabapentina é um análogo estrutural do GABA e foi desenvolvida como um agonista GABA; entretanto, seu mecanismo de ação não ocorre em receptores GABA. A gabapentina diminui a hiperalgesia no teste de formalina, um modelo de neuropatia centralizada. Levantou-se a hipótese de que a subunidade

QUADRO **23-5**

Critérios Diagnósticos para a Dor Neuropática Orofacial

Sensibilização de Fibras C
Dor surda variável contínua
Histórico de trauma na área
Sem causa local óbvia
Dor agravada por estímulos locais (hiperalgesia e alodinia)
Radiografias normais
Resposta positiva ao bloqueio somático
Resposta à termografia não definida
O bloqueio simpático não define este distúrbio

Neuralgia Traumática
Dor surda variável contínua
Pode ser pontuada por ataques de dor aguda
Histórico de trauma na área
Sem causa local óbvia
Dor agravada por estímulos locais (hiperalgesia, alodinia)
Bloqueio somático sem resultado consistente (pode haver graus variáveis de envolvimento simpático)
Radiografias normais
A resposta à termografia depende do envolvimento simpático
A resposta ao bloqueio anestésico simpático não é consistente

Neuralgia do Trigêmeo
Dor tipo choque elétrico, aguda, episódica, com períodos de remissão
Sem causa local óbvia
A dor é desencadeada com estímulos mínimos
Radiografias normais
Termografia normal
Resultado positivo ao bloqueio somático
O bloqueio simpático não define este distúrbio

Dor Mediada pelo Simpático (Odontalgia Atípica)
Dor surda diurna, variável, contínua
Histórico de trauma na área

Síndrome Dolorosa Regional Complexa (II ou III?)
Dor presente >4 meses
Dor agravada por estímulos locais (hiperalgesia e alodinia)
Sem causa local óbvia
Radiografia normal
Resposta inconsistente ao bloqueio somático
A resposta positiva ao bloqueio simpático (>60%) não é uma característica definitiva

Dor Independente do Simpático
Dor diurna, variável, contínua
Histórico de trauma na área
Dor presente >4 meses
Dor agravada por estímulos locais (hiperalgesia e alodinia)
Sem causa local óbvia
Radiografias normais
Resposta negativa ao bloqueio somático
Resposta negativa ao bloqueio simpático, embora não seja uma característica definitiva.

$\alpha_2\delta$ dos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes mantém a hipersensibilidade mecânica na dor neuropática, e estudos recentes mostraram que a gabapentina interage seletivamente com essas unidades para reduzir a atividade; entretanto, isto pode não se correlacionar com seus efeitos terapêuticos.

A gabapentina atravessa membranas usando o sistema transportador de L-aminoácidos, e uma pequena quantidade sabidamente atravessa também por difusão passiva. O fármaco concentra-se no citosol cerebral em uma relação de 10:1 relativamente ao espaço extracelular. O efeito analgésico é atingido com rapidez, porém seu efeito anticonvulsivante é retardado, indicando provavelmente mecanismos diferentes para os dois efeitos.

A gabapentina é eliminada inalterada pelos rins; tem poucas interações com outros fármacos e seu perfil de efeitos adversos é benigno comparado com o de outros anticonvulsivantes. A gabapentina também é útil no tratamento da cefaleia enxaquecosa.

Ácido valproico

O ácido valproico foi o primeiro medicamento antiepiléptico aprovado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA) para a enxaqueca. O ácido valproico é estruturalmente diferente dos outros anticonvulsivantes e seus mecanismos anticonvulsivante e analgésico estão relacionados à inibição de canais de Na^+, inibição de canais de Ca^{2+} tipo T e facilitação da neurotransmissão GABA-érgica por inibição da GABA aminotransferase e ativação da ácido glutâmico descarboxilase. Nas convulsões o ácido valproico pode exercer efeitos diretos nas membranas neuronais, inibindo o *kindling* e reduzindo a neurotransmissão excitatória mediada por aminoácidos (Cap. 14)[viii]. Mostrou-se que o ácido valproico bloqueia o desenvolvimento da inflamação neurogênica no modelo de enxaqueca de Moskowitz. O ácido valproico também é usado como um estabilizador do humor em distúrbios maníaco-depressivos (Cap. 12).

Lamotrigina

A lamotrigina é um fármaco anticonvulsivante recente, útil na neuralgia do trigêmeo por sua ação como bloqueador de canais de Na^+. O mecanismo celular de bloqueio desses canais é o mesmo mecanismo pelo qual a carbamazepina e a fenitoína exercem sua ação; entretanto, é improvável que o bloqueio de canais de Na^+ seja o único mecanismo celular da lamotrigina.

Topiramato

O anticonvulsivante topiramato é um derivado monossacarídico que modula a condutância voltagem-dependente ao Na^+, potencializa as correntes evocadas pelo GABA e bloqueia os subtipos cainato e α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA) de receptores de glutamato. O efeito sobre os canais de Na^+ e o bloqueio dos receptores metabotrópicos AMPA e cainato podem responder pelos efeitos do topiramato sobre a neuralgia do trigêmeo e outros estados de dor neuropática. O topiramato mostrou ter atividade anti-hiperalgésica e antinociceptiva em modelos animais de dor neuropática. O topiramato está aprovado pela FDA para convulsões de início parcial, convulsões tônico-clônicas generalizadas primárias e profilaxia da enxaqueca. A faixa de doses para adultos é de 200 a 400 mg/dia dividida em duas vezes para epilepsia, 50 a 300 mg/dia como auxiliar no tratamento do distúrbio bipolar e 50 a 200 mg/dia na profilaxia da enxaqueca.

Os efeitos adversos incluem sedação, tontura, nervosismo, ataxia, náuseas, perda de peso, acidose metabólica, cálculos renais e glaucoma de ângulo fechado secundário. A cápsula com formulação fracionada permite que o topiramato seja ingerido com uma colher de alimento pastoso, se necessário. Ocorrem interações farmacológicas importantes com carbamazepina, fenitoína e valproato, os quais podem diminuir os níveis de topiramato devido ao aumento de sua depuração plasmática. O topiramato pode por sua vez aumentar a depuração plasmática da fenitoína e do valproato e reduzir a eficácia dos contraceptivos orais. Um efeito colateral modesto do topiramato é a perda de peso. Pode haver perda de cerca de 6 kg após 12 a 18 meses de uso, e com doses maiores a perda pode ser maior. Observou-se que as alterações do peso são maiores nos pacientes com mais peso a perder.

Oxcarbazepina

A oxcarbazepina é estruturalmente similar à carbamazepina e seu mecanismo pode envolver também a inibição uso-dependente dos potenciais de ação de Na^+ voltagem-dependentes. Comparada

[viii]Nota da Revisão Científica: Sobre *kindling*, ver nota de rodapé no Cap. 14 na seção Fisiopatologia.

com a carbamazepina, a oxcarbazepina tem melhor tolerabilidade e maior margem de segurança. Não há necessidade de monitoração das enzimas hepáticas ou do hemograma completo, porém os eletrólitos devem ser verificados quanto às concentrações de Na^+, pois a oxcarbazepina pode induzir hiponatremia. A dose da oxcarbazepina pode ser ajustada mais rapidamente que a da carbamazepina, o que é vantajoso para pacientes em fase aguda de neuralgia do trigêmeo.

Fenitoína

A fenitoína foi o primeiro fármaco anticonvulsivante usado em tratamento de dor neuropática. Seu modo de ação é similar ao da carbamazepina. A aplicação tópica de fenitoína suprime as descargas ectópicas dos neuromas. Este efeito é provavelmente devido à redução nos disparos repetitivos de alta frequência dos potenciais de ação em função do bloqueio dos canais de Na^+. A fenitoína está disponível em preparação para uso intravenoso que se mostrou benéfica no tratamento das crises agudas de dor neuropática.

Pregabalina

A pregabalina foi aprovada para o tratamento da neuropatia diabética dolorosa e da neuralgia pós-herpética e, mais recentemente, foi aprovada para o tratamento da fibromialgia. A pregabalina é um enantiômero S ativo do ácido 3-isobutil-γ-aminobutírico racêmico. O mecanismo de ação na dor não está ainda determinado. De forma similar à gabapentina, ela não é metabolizada no fígado e não interage com o sistema de isoenzimas do citocromo P450, e não há relatos de interações fármaco-fármaco. Os efeitos adversos mais comuns são tontura e sonolência. A pregabalina mostrou melhorar o sono delta de ondas lentas e pode ser útil nos distúrbios do sono associados com sono delta de má qualidade. Neste caso, tomar a maior parte da dose ao deitar pode ser útil.

A pregabalina foi designada como substância controlada de classe V pelo seu potencial de abuso e de dependência. Nos pacientes com neuropatia inicia-se com 50 mg três vezes ao dia podendo ser aumentada a dose até alcançar 300 mg/dia ao longo de 1 semana, com base na eficácia e na tolerabilidade. A dose é calculada em um terço a um sexto da dose da gabapentina; a pregabalina é considerada mais potente que a gabapentina. A maioria dos pacientes em uso de pregabalina necessita tomá-la apenas duas vezes ao dia. Em geral, a pregabalina pode reduzir a dor neuropática e a ansiedade em cerca de 1 semana do início de seu uso.[2]

Tiagabina

A tiagabina é um potente e seletivo inibidor da recaptura de GABA, com efeitos antialodínia[ix] observados em modelos com roedores para dor neuropática (Cap. 14). O efeito antinociceptivo foi relacionado à inibição da recaptura de GABA e ao aumento resultante dos níveis extracelulares de GABA. Como o tratamento prévio dos animais experimentais com um antagonista de receptores $GABA_B$ eliminou o efeito antinociceptivo da tiagabina, os receptores $GABA_B$ podem estar envolvidos no efeito da tiagabina. Os efeitos antialodínia foram dependentes da dose, com aumentos significativos do limiar de resposta à estimulação tátil.

A tiagabina tem sido considerada comparável ao ácido valproico quanto à eficácia no tratamento profilático da enxaqueca. O mecanismo de ação relaciona-se provavelmente com suas características GABAérgicas. Na neuralgia do trigêmeo, em situações em que é necessário um melhor controle da dor, a tiagabina é usada como medicamento adicional em combinação com outro fármaco anticonvulsivante. Na enxaqueca, a tiagabina é usada como agente profilático para diminuir a frequência e a intensidade das crises.

[ix]Nota da Revisão Científica: O termo "alodínia" (ou também "alodinia", sem acento) foi inicialmente introduzido para descrever o sinal clínico que agora chamamos "alodínia tátil dinâmica", que é mediada por ativação periférica de receptores táteis que ganham acesso ao processamento nociceptivo central. Na alodínia, estímulos não-nociceptivos, como o roçar de uma roupa sobre a pele, o vento, o frio etc. podem desencadear percepção dolorosa. Assim, durante a alodínia, a intensidade ou qualidade do estímulo provoca uma resposta dolorosa desproporcional ou inesperada. (Adaptado de: http://www.dol.inf.br/html/Repensando/TerminologiaIASP.html, acesso em outubro/2010).

Antagonistas do Receptor N-Metil-D-Aspartato (NMDA)

Mostrou-se que 90% das fibras C contêm glutamato e provavelmente liberam glutamato e SP de seus terminais periféricos quando o estímulo é de duração suficientemente longa, pelo menos por vários segundos e até minutos. O glutamato é um agonista de receptores NMDA e AMPA, porém não pode ativar o receptor NMDA sem a presença do coagonista glicina. Considera-se o receptor NMDA como um alvo potencial para a modulação da dor crônica; entretanto, os atuais antagonistas do receptor NMDA apresentam graves efeitos adversos, o que restringe sua utilidade. O bloqueio do sítio da glicina pode oferecer um alvo sem os profundos efeitos adversos que acompanham os antagonistas do receptor NMDA atualmente disponíveis. O canal de Ca^{2+} está normalmente bloqueado pelo Mg^{2+} que é deslocado quando o receptor é ativado, abrindo o canal para o influxo de Ca^{2+}. Este evento é responsável pela alodínia secundária observada na dor neuropática. A cetamina é um bloqueador voltagem-dependente dos canais do receptor NMDA.

O receptor NMDA é um alvo óbvio para intervenção na dor pois sabe-se de seu papel na potencialização e na sensibilização central de longo prazo. A cetamina e o dextrometorfano são bloqueadores do canal NMDA e são eficazes na redução das respostas mediadas pelo NMDA no sistema nociceptivo do corno posterior. Estudos mais recentes mostraram que o dextrometorfano e a cetamina são capazes de reduzir a hiperalgesia por somação temporal e a descarga espontânea na dor neuropática.

Esses agentes são empregados quando outros medicamentos não conseguem oferecer alívio adequado nas neuropatias centralizadas. A cetamina é um potente antagonista de receptor NMDA, porém seus efeitos adversos são mais problemáticos. O dextrometorfano tem menos problemas associados com seu uso, porém é apenas um antagonista fraco do receptor NMDA, com benefícios inconsistentes. Apesar disso, sua atividade antagônica no receptor NMDA foi relatada como útil no tratamento da dor crônica. Sedação, tontura e *rash* são as reações adversas mais comuns.

A cetamina pode ter utilidade no tratamento da neuropatia crônica não responsiva; entretanto, como já destacado, as reações adversas se tornam intoleráveis ou difíceis de tratar. A cetamina está disponível apenas para administração intramuscular ou intravenosa, porém foi usada por via oral. Trata-se de um anestésico dissociativo usado para proporcionar sedação e anestesia em procedimentos cirúrgicos de curta duração (Cap. 18). Os pacientes podem apresentar efeitos psicológicos adversos, incluindo alucinações, pesadelos, ilusões, reações dissociativas e psicose esquizofrenoide.

O bloqueador do receptor NMDA memantina foi aprovado para tratamento da doença de Alzheimer em 2003. O fármaco está classificado como antagonista do receptor NMDA. O aminoácido excitatório glutamato foi implicado na morte celular por excitotoxicidade, e os níveis de glutamato correlacionam-se com a ativação do receptor NMDA. A atividade deste receptor e o glutamato também foram implicados na enxaqueca. Certas evidências sugerem que a memantina pode ser útil na profilaxia da enxaqueca. Os mecanismos de muitos fármacos relevantes usados no tratamento da dor estão resumidos no Quadro 23-6.

Fármacos que Atuam em Receptores α-Adrenérgicos

A odontalgia atípica é uma condição de dor orofacial neuropática central, influenciada pelo sistema nervoso simpático.[16] Nos estudos de Graff-Radford e Solberg,[16] 60% dos pacientes diagnosticados com odontalgia atípica responderam ao bloqueio do sistema nervoso simpático, aliviando a odontalgia e preenchendo os critérios para o diagnóstico de dor mantida pelo simpático. As condições dolorosas associadas com a dor mantida pelo simpático incluem distrofia simpática reflexa e causalgia. Historicamente, o tratamento envolvia o bloqueio de gânglios simpáticos com anestésicos locais ou clonidina de modo a interromper a atividade simpática emergente e aliviar a dor.

A fentolamina, um antagonista de receptores α-adrenérgicos, age em nociceptores comprometidos e reduz a dor mediada pelo simpático. A continuada atividade do nociceptor é mediada por

QUADRO **23-6**

Mecanismos Potenciais de Ação dos Fármacos Usados no Tratamento da Dor

MECANISMO	FÁRMACO
Inibição da recaptura de 5-HT	ATCs
Inibição da recaptura de NE	ATCs
Bloqueio de canais de Na^+	Carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina, fenitoína, topiramato, oxcarbazepina
Bloqueio de canais de Ca^{2+}	Ácido valproico, gabapentina (?)
Neurotransmissão GABAérgica	Gabapentina, ácido valproico, baclofeno, carbamazepina, topiramato, tiagabina
Antagonismo do receptor NMDA	Cetamina, dextrometorfano
Depleção da substância P	Capsaicina
Antagonismo do receptor AMPA	Topiramato

AMPA, α-Amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato; *5-HT*, 5-hidroxitriptamina; *NE*, norepinefrina; *NMDA*, N-metil-D-aspartato; *ATCs*, antidepressivos tricíclicos.

liberação local de NE pelas fibras simpáticas, estimulando os receptores α_1-adrenérgicos e ativando os nociceptores afetados. Os receptores α_2-adrenérgicos atuam como autorreceptores nos terminais periféricos de fibras simpáticas pós-ganglionares. Quando estes receptores são ativados, a liberação de NE pelas fibras simpáticas é reduzida. A tizanidina, similar à clonidina, é um agonista α_2-adrenérgico que diminui a liberação simpática de NE. Em estados dolorosos mediados pelo simpático, é desejável bloquear a atividade α_1-adrenérgica de modo a atenuar o efeito pós-juncional da NE, ou estimular os receptores α_2-adrenérgicos para reduzir a liberação de NE. Estes fármacos também são úteis para diminuir os sintomas mediados pelo simpático associados com a abstinência de narcóticos, como ansiedade, taquicardia, tremor e sudorese.

Agentes Tópicos

A aplicação tópica de medicamentos na pele para tratamento de dor tem suas raízes na literatura antiga e no folclore. Para tratar a cefaleia, Aretaeus recomendava esfregar a cabeça com plantas rubefaciantes para provocar sudorese localizada, que se pensava ajudasse a eliminar os humores que causavam a cefaleia. Os farmacêuticos de manipulação são capazes de combinar medicamentos com bases como o organogel pleurônico de lecitina (*pleuronic lecithin organogel*, PLO) para aplicação na pele ou com bases como a Orabase para aplicação intraoral. A aplicação direta de agentes tópicos em áreas localizadas de inflamação, irritação e dor oferece várias vantagens: colocação do medicamento diretamente sobre a área de tratamento potencialmente diminui os efeitos adversos, e o efeito direto dos agentes tópicos sobre receptores locais pode ser mais intenso que o dos medicamentos sistêmicos.

O PLO é uma base gel capaz de penetrar na barreira epidérmica, transportando o agente através da epiderme para o local afetado. Há certa absorção sistêmica, porém significativamente menos que pela administração sistêmica. As combinações dos medicamentos são virtualmente ilimitadas, porém o princípio subjacente à escolha dos agentes para incluir na mistura deve basear-se no estado patológico presumido subjacente à condição dolorosa. Se o clínico estiver tratando de uma ATM inflamada e o paciente recusar ou estiver incapaz de usar um fármaco antiinflamatório sistêmico, um AINE como o cetoprofeno poderia ser incluído em uma base PLO para ser aplicado sobre a articulação inflamada. O AINE presumivelmente diminuirá a dor e a inflamação por inibição da síntese local de prostaglandinas, evitando efeitos sistêmicos significativos.

No passado, a neuropatia periférica crônica do trigêmeo desafiava o tratamento, porém a recente compreensão das características fisiopatológicas da patologia levou ao desenvolvimento de manobras terapêuticas com agentes tópicos que inibem os mecanismos de sensibilização periférica, por exemplo, a sensibilização das fibras C. Quando os receptores vaniloides responsivos à capsaicina foram descobertos em nociceptores não mielinizados de pequeno diâmetro (que se presume sejam as fibras C), percebeu-se que estes receptores poderiam constituir o alvo para intervenções tópicas. Com a nova nomenclatura, os receptores vaniloides responsivos à capsaicina são agora denominados *receptores TRPV1*. A ativação faz com que os nociceptores respectivos liberem SP. A aplicação de longo prazo depleta os estoques de SP e inibe temporariamente a capacidade do neurônio de sintetizar mais SP. A aplicação persistente de capsaicina dessensibiliza a neuropatia periférica crônica, trazendo alívio para a dor. A aplicação intraoral é reforçada pela fabricação de uma capa de acrílico para cobrir a área afetada durante a aplicação de uma mistura com capsaicina. A capsaicina a 0,025% é misturada com uma pasta Orabase-B para dar ao preparado certa adesividade, com o sentido de mantê-la no local e a limitar a dispersão do agente pela boca. Apesar disso, em morbidades como a neuralgia do trigêmeo, em geral faz-se necessário empregar fármacos sistêmicos ou lançar mão de procedimentos cirúrgicos.

O cetoprofeno tópico combinado com outros agentes é útil em aplicações sobre músculos e articulações inflamadas. Pode mesclar-se cetoprofeno a 10–20% a uma base PLO e aplicar três ou quatro vezes por dia após limpar a área com um lenço de papel umedecido. Nesta situação, o cetoprofeno exerce efeito anti-inflamatório local sem irritação gástrica pela inibição sistêmica da cicloxigenase-1. Os pacientes devem ser alertados para o potencial desenvolvimento de fotossensibilidade decorrente das propriedades sensibilizantes do núcleo benzofenona do cetoprofeno. A exposição da pele coberta com creme de cetoprofeno à luz ultravioleta promove fotólise dos eritrócitos. Além disso, o fármaco é capaz de induzir fotoperoxidação do ácido linoleico e pode induzir lesão do DNA. Há a preocupação de que o uso repetido de cetoprofeno ou outros agentes tópicos pode causar sensibilização, com a possibilidade de se incorrer em maior risco de reações alérgicas sistêmicas pelo uso oral de AINEs ou outros fármacos.

As neuropatias mais comuns na região orofacial incluem a neuralgia do trigêmeo, a neuropatia traumática do trigêmeo, a neuralgia pós-herpética, a neuropatia diabética, a neuropatia induzida por câncer e a neuropatia induzida pela AIDS. Todas estas neuropatias têm mecanismos comuns para a dor e protocolos similares de tratamento. A lesão do nervo periférico leva a sensibilização periférica e a alterações no SNC. As medicações tópicas são úteis para a dor neuropática causada por sensibilização periférica e podem ser úteis na neuropatia centralizada com zonas periféricas de gatilho para a dor.

Para que um fármaco atinja adequadamente uma região orofacial por meio de aplicação tópica, o agente tem que ultrapassar as barreiras naturais oferecidas pela pele da face e pelo tecido mucoso bucal. A indústria farmacêutica encontrou diversas maneiras de melhorar a absorção dos medicamentos tópicos, como por exemplo, aumentando o tempo e a área de contato entre os medicamentos e os tecidos-alvo, e desenvolvendo diferentes sistemas para liberação do fármaco, tais como cremes, géis, comprimidos solúveis, goma de mascar, adesivos cutâneos, estruturas poliméricas, enxaguatórios bucais, batons medicinais. O uso de apresentações tópicas de fármaco é bastante familiar para o dentista, dado que a aplicação de cremes, géis e enxágues na mucosa oral faz parte de sua prática diária.

Os medicamentos frequentemente usados em neuropatias orais e periorais são anestésicos tópicos e, mais recentemente, a capsaicina. Outros compostos como os AINEs, os agentes simpatomiméticos e os antagonistas NMDA, estão sendo usados com sucesso variável. Embora seja possível preparar outros agentes como a carbamazepina, o baclofeno ou a amitriptilina para liberação local, seu uso em problemas periféricos é controvertido, pois além de seu mecanismo de ação ter sido descrito como central, não se estabeleceu claramente ainda a existência de um mecanismo de ação periférico para esses fármacos.

O uso intraoral de medicações tópicas é acompanhado por alguns inconvenientes. Estes agentes tendem a dissolver-se na saliva e espalhar-se pela boca e pela garganta. Se o agente tópico não tiver propriedades adesivas à mucosa, ele rapidamente é removido da área onde está sendo aplicado. Várias estratégias e sistemas de liberação estão sendo usados para contornar este problema. Os fármacos descritos a seguir são liberados para a pele por um transportador transdérmico ou por mistura com um material como a Orabase, que adere ao tecido mucoso de modo a aumentar e manter o contato medicamento/tecido por períodos mais prolongados.

Capsaicina

A capsaicina pode ser aplicada na concentração de 0,025% na área afetada, cinco a seis vezes por dia. Sabe-se que a capsaicina reduz a atividade das fibras C no local de aplicação. As primeiras aplicações causam a sensação de queimação típica de quando se ingerem alimentos apimentados; essa sensação dura aproximadamente 10 minutos e então começa a desaparecer. A aplicação repetida inibe a atividade das fibras C, causando liberação imediata da SP e diminuindo sua produção adicional. A capsaicina deve ser misturada com pasta Orabase em partes iguais antes da aplicação.

Clonidina

A clonidina é um agonista α_2-adrenérgico usado para reduzir a atividade simpática na área-alvo. Este agente deve ser preparado por um farmacêutico de modo que libere aproximadamente 0,1 mg de clonidina em três aplicações por dia. A clonidina é usada nas neuropatias que apresentam envolvimento simpático. O exame termográfico da área dolorosa pode mostrar uma área fria, indicando possível mediação simpática.

Cetamina

A cetamina (200 mg/mL) é aplicada em uma base transdérmica ou base mucoadesiva. A dor neuropática periférica crônica pode ser mediada pela atividade do receptor NMDA — daí o racional para o uso deste fármaco. Embora o assunto no momento seja controverso, há relatos de atividade do receptor NMDA na área periférica, onde ocorreu a lesão do nervo. A inibição da atividade NMDA pode ser a razão pela qual estes agentes oferecem algum benefício.

Mistura eutética de anestésicos locais

A preparação anestésica eutética consiste em pilocarpina a 2,5% e lidocaína a 2,5%. Embora eficaz, a mistura tem como inconveniente um baixo ponto de fusão, que a liquefaz mesmo à temperatura ambiente. A cobertura do local de aplicação com um revestimento oclusivo mantém o anestésico na área desejada e, caso usado por via intraoral, protege o creme da contaminação pela saliva. Na mucosa oral, esta mistura é um agente anestésico tópico de qualidade para a redução da dor, caso se permita tempo de contato suficiente com a área a ser anestesiada.

O racional para o uso destes agentes é diminuir a atividade autoperpetuante das fibras C. Admite-se que, se a atividade puder ser reduzida por um período longo o suficiente, a função da fibra C será normalizada, sem retorno da atividade anormal.

OUTROS FÁRMACOS USADOS NA DOR OROFACIAL

Hialuronato de Sódio

O hialuronato de sódio é derivado do ácido hialurônico e está disponível para injeção em pequenas articulações. O ácido hialurônico é um constituinte normal do líquido sinovial, responsável por suas propriedades viscoelásticas. O ácido hialurônico está diminuído na osteoartrite, e o uso destes produtos produz uma suplementação da viscosidade que beneficia a articulação, aumentando a viscosidade do líquido articular e estimulando a produção endógena de ácido hialurônico. O agente também se liga a receptores específicos do ácido hialurônico nos condrócitos e nos sinoviócitos, agindo como "varredor" (*scavenger*) de radicais livres e reduzindo a produção celular de prostaglandina E_2 e bradicinina.

Toxina Botulínica Tipos A e B

A toxina botulínica tipo A (BoNT-A) é usada nos distúrbios involuntários do movimento, como a distonia, o blefarospasmo, o torcicolo e outros distúrbios miotônicos e distônicos. A BoNT-A causa bloqueio pré-sináptico irreversível da liberação de acetilcolina na placa motora terminal, inibindo a capacidade contrátil do músculo; entretanto, o brotamento colateral de axônios motores restaura a função em 3 a 6 meses. O efeito na dor muscular ocorre rapidamente, embora o benefício quanto aos espasmos musculares possa levar 2 a 3 semanas para desenvolver-se completamente; entretanto, a redução da dor pode ser mais benéfica para o paciente que o efeito do fármaco sobre o espasmo muscular. Os primeiros tratamentos para estes problemas baseavam-se em medicações orais que não eram particularmente benéficas. Quando a toxina foi usada para músculos envolvidos na face, observou-se que as rugas faciais eram eliminadas pelos 3 a 4 meses de duração do bloqueio da placa motora.

Pacientes com enxaqueca que usaram estas injeções para as rugas na região frontal começaram a relatar que suas enxaquecas desapareciam enquanto durava o efeito do fármaco. A eficácia da toxina botulínica na enxaqueca e em outras cefaleias está no momento em fase de estudos.[1] As evidências sugerem que há algum benefício na dor miofascial refratária.[34] Para uma revisão da BoNT-A na dor crônica, veja o artigo de Göbel e colaboradores.[15]

A toxina botulínica tipo B (BoNT-B) é um agente terapêutico relativamente novo, com propriedades diferentes da BoNT-A. Os efeitos adversos anticolinérgicos da BoNT-B são maiores que os da BoNT-A; há relatos de que as injeções de BoNT-B são mais dolorosas e que a disfagia ocorre mais frequentemente com as injeções na região facial.[4,19,23,33,37]

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Este capítulo fez a revisão dos medicamentos usados no tratamento de várias síndromes dolorosas, incluindo as condições de dor orofacial crônica. Os medicamentos tradicionalmente usados por dentistas para tratar seus pacientes em geral limitam-se a antibióticos, anti-inflamatórios, opioides, anestésicos locais ou gerais e sedativos. Estes medicamentos são usados em tratamento de dor aguda, inflamação e infecções, ou para produzir anestesia antes de procedimentos cirúrgicos. Com o desenvolvimento do campo da dor orofacial e o aumento da compreensão das condições dolorosas não odontogênicas que são vistas no ambiente orofacial, a farmacopeia odontológica expandiu-se para incluir uma vasta gama de fármacos que não eram anteriormente levados em consideração. Este espectro de medicamentos continuará a expandir-se à medida que novas substâncias sejam desenvolvidas e que se alargue a compreensão dos distúrbios dolorosos orofaciais e de seus mecanismos.

FÁRMACOS ANTIENXAQUECA E FÁRMACOS USADOS EM DOR NEUROPÁTICA E OUTRAS SÍNDROMES DOLOROSAS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Derivados do Ergot	
Diidroergotamina	Em associações: Cefaliv, Migraliv, Parcel, Tonopan
Ergotamina	Em associações: Migrane, Ormigrein
Metilergonovina*	—
Metisergida	Deserila
Triptanas	
Almotriptana*	—
Eletriptana*	—
Frovatriptana*	—
Naratriptana	Naramig

Continua

FÁRMACOS ANTIENXAQUECA E FÁRMACOS USADOS EM DOR NEUROPÁTICA E OUTRAS SÍNDROMES DOLOROSAS — Continuação

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Rizatriptana	Maxalt, Maxalt RPD
Sumatriptana	Sumax, Sutriptan
Zolmitriptana	Zomig, Zomig OD
Antieméticos	
Metoclopramida	Metoclosan, Plamivon, Plasil
Proclorperazina[i]	—
Prometazina	Fenergan, Pamergan, Prometazol
Trimetobenzamida[i]	—
ATCs (Cap. 12)	
Bloqueadores de receptores β-adrenérgicos (Cap. 7)	
Bloqueadores de canais de Ca^{2+} (Cap. 26)	
Anti-histamínicos (Cap. 22)	
Relaxantes musculares de ação central	
Baclofeno	Baclon, Lioresal
Carisoprodol	Em associações: Algi-Tanderil, Beserol, Dorilax, Trilax, outros
Ciclobenzaprina	Cizax, Miosan, Mirtax
Metaxalona[i]	—
Metocarbamol[i]	—
Tizanidina	Sirdalud
Benzodiazepínicos (Cap. 13)	
AINEs (Cap. 21)	
Fármacos Antiepilépticos (Cap. 14)	
Antagonistas NMDA	
Dextrometorfano	Em associações: Silencium, Trimedal
Cetamina	Clortamina, Ketamin S
Memantina	Alois, Ebix
Antagonistas de receptores α-adrenérgicos	
Clonidina	Clonidin, Atensina
Tizanidina	Sirdalud
Fármacos tópicos[ii]	
Organogel pleurônico de lecitina	—
Capsaicina	Moment
Outros	
Toxina botulínica A	Botox, Dysport, Prosigne
Toxina botulínica B[i]	—
Dicloralfenazona[i]	—
Indometacina	Indocid
Isometepteno	Em associações: Migranette, Neosaldina, Neralgyn
Hialuronato de sódio[i]	—

Notas da Revisão Científica:
[i]Não disponível no Brasil atualmente.
[ii]Ver também Anestésicos locais, Capítulo 16.
NMDA, N-metil-D-aspartato; *AINEs*, fármacos anti-inflamatórios não esteroidais; *ATCs*, antidepressivos tricíclicos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Binder WJ, Brin MF, Blitzer A, et al: Botulinum toxin type A (BOTOX) for treatment of migraine headaches: an open-label study. *Otolaryngol Head Neck Surg* 123:669-676, 2000.
2. Blommel ML, Blommel AL: Pregabalin: an antiepileptic agent useful for neuropathic pain. *Am J Health Syst Pharm* 64:1475-1482, 2007.
3. Brandes JL, Smith T, Diamond M, et al: Open-label, long-term tolerability of naratriptan for short-term prevention of menstrually related migraine. *Headache* 47:886-894, 2007.
4. Chapman MA, Barron R, Tanis DC, et al: Comparison of botulinum neurotoxin preparations for the treatment of cervical dystonia. *Clin Ther* 29:1325-1337, 2007.
5. Cohen GL: Protriptyline, chronic tension-type headaches, and weight loss in women. *Headache* 37:433-436, 1997.
6. Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: The biochemical basis of neuropharmacology, ed 7, New York, 1996, Oxford University Press.
7. Dahlström A, Fuxe K: Evidence of the existence of monoamine-containing neurons in the central nervous system, I: demonstration of monoamines in the cell bodies of brainstem neurons. *Acta Physiol Scand* 62(Suppl 232):1-55, 1964.
8. Erspamer V, Asero B: Identification of enteramine, the specific hormone of the enterochromaffin cell system, as 5-hydroxytryptamine. *Nature* 169:801-802, 1952.
9. Esmann V, Geil JP, Kroon S, et al: Prednisolone does not prevent post-herpetic neuralgia. *Lancet* 2:126-129, 1987.
10. Field M, Hughes J, Singh L: Further evidence for the role of the α2δ subunit of voltage dependent calcium channels in models of neuropathic pain. *Br J Pharmacol* 131:282-286, 2000.
11. Gaddum JH, Picarelli ZJ: Two kinds of tryptamine receptor. *Br J Pharmacol* 12:323-328, 1957.
12. Géraud G, Keywood C, Senard JM: Migraine headache recurrence: relationship to clinical, pharmacological, and pharmacokinetic properties of triptans. *Headache* 43:376-388, 2003.
13. Ghelardini C, Galeotti N, Casamenti F, et al: Central cholinergic antinociception induced by 5HT4 agonists: BIMU 1 and BIMU 8. *Life Sci* 58:2297-2309, 1996.
14. Goadsby PJ, Massiou H, Pascual J, et al: Almotriptan and zolmitriptan in the acute treatment of migraine. *Acta Neurol Scand* 115:34-40, 2007.
15. Göbel H, Heinze A, Heinze-Kuhn K, et al: Botulinum toxin A in the treatment of headache syndromes and pericranial pain syndromes. *Pain* 91:195-199, 2001.
16. Graff-Radford SB, Solberg WK: Atypical odontalgia. *J Craniomandib Disord Facial Oral Pain* 6:260-265, 1992.
17. Graham JR, Wolff HG: Mechanism of migraine headache and action of ergotamine tartrate. *Arch Neurol Psychiatry* 39:737-763, 1938.
18. Hamlin K, Fischer F: The synthesis of 5-hydroxytryptamine. *J Am Chem Soc* 73:5007-5008, 1951.
19. Hirst GR, Watkins AJ, Guerrero K, et al: Botulinum toxin B is not an effective treatment of refractory overactive bladder. *Urology* 69:69-73, 2007.
20. Janeway T, Richardson H, Park E: Experiments on the vasoconstrictor action of blood serum. *Arch Intern Med* 563-603, 1918.
21. Johnson KW, Phebus LA, Cohen ML: Serotonin in migraine: theories, animal models and emerging therapies. *Prog Drug Res* 51:219-244, 1998.
22. Keczkes K, Basheer AM: Do corticosteroids prevent post-herpetic neuralgia? *Br J Dermatol* 102:551-555, 1980.
23. Kranz G, Sycha T, Voller B, et al: Pain sensation during intradermal injections of three different botulinum toxin preparations in different doses and dilutions. *Dermatol Surg* 32:886-890, 2006.
24. Kwiat GC, Basbaum AI: The origin of brainstem noradrenergic and serotonergic projections to the spinal cord dorsal horn in the rat. *Somatosens Mot Res* 9:157-173, 1992.
25. Lang E, Hord AH, Denson D: Venlafaxine hydrochloride (Effexor) relieves thermal hyperalgesia in rats with an experimental mononeuropathy. *Pain* 68:151-155, 1996.
26. Leniger T, Wiemann M, Bingmann D, et al: Different effects of GABAergic anticonvulsants on 4-aminopyridine-induced spontaneous GABAergic hyperpolarizations of hippocampal pyramidal cells-implication for their potency in migraine therapy. *Cephalalgia* 20:533-537, 2000.
27. Macdonald RL, Kelly KM: Antiepileptic drug mechanisms of action. *Epilepsia* 36(Suppl 2):S2-S12, 1995.
28. Morgan MM, Sohn JH, Liebeskind JC: Stimulation of the periaqueductal gray matter inhibits nociception at the supraspinal as well as spinal level. *Brain Res* 502:61-66, 1989.
29. Moskowitz MA: Basic mechanisms in vascular headache. *Neurol Clin* 8:801-815, 1990.
30. Moskowitz MA: The trigeminovascular system. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, editors: *The headaches*, New York, 1993, Raven Press.

31. Nohr D, Schafer MK-H, Persson S, et al: Calcitonin gene-related peptide gene expression in collagen-induced arthritis is differentially regulated in primary afferents and motoneurons: influence of glucocorticoids. *Neuroscience* 93:759-773, 1999.
32. Onghena P, Van Houdenhove B: Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled studies. *Pain* 49:201-219, 1992.
33. Pappert EJ, Germanson T: Myobloc/Neurobloc European Cervical Dystonia Study Group: Botulinum toxin type B vs. type A in toxin-naive patients with cervical dystonia: randomized, double-blind, noninferiority trial. *Mov Disord* 23:510-517, 2008.
34. Porta M: A comparative trial of botulinum toxin type A and methylprednisolone for the treatment of myofascial pain syndrome and pain from chronic muscle spasm. *Pain* 85:101-105, 2000.
35. Powell KR, Dykstra LA: The role of serotonergic receptors in the effects of mu opioids in squirrel monkeys responding under a titration procedure. *Psychopharmacology* 126:42-49, 1996.
36. Rapport M, Green A, Page I: Serum vasoconstrictor (serotonin), IV: isolation and characterization. *J Biol Chem* 176:1243-1251, 1948.
37. Rossi RP, Strax TE, Di Rocco A: Severe dysphagia after botulinum toxin B injection to the lower limbs and lumbar paraspinal muscles. *Am J Phys Med Rehabil* 85:1011-1013, 2006.
38. Saper JR, Winner PK, Lake AE: An open-label dose-titration study of the efficacy and tolerability of tizanidine hydrochloride tablets in the prophylaxis of chronic daily headache. *Headache* 41:357-368, 2001.
39. Saxena PR: Historical aspects of 5-hydroxytryptamine: discovery and receptor classification. In Olesen J, Saxena PR, editors: *5-Hydroxytryptamine mechanisms in primary headaches*, New York, 1992, Raven Press.
40. Sicuteri F, Testi A, Anselmi B: Biochemical investigations in headache increase in hydroxyindoleacetic acid excretion during migraine attacks. *Arch Allergy Appl Immunol* 19:55-58, 1961.
41. Stepien A, Chalimoniuk M, Strosznajder J: Serotonin 5HT1B/1D receptor agonists abolish NMDA receptor-evoked enhancement of nitric oxide synthase activity and cGMP concentration in brain cortex slices. *Cephalalgia* 19:859-865, 1999.
42. Taiwo YO, Levine JD: Serotonin is a directly-acting hyperalgesic agent in the rat. *Neuroscience* 48:485-490, 1992.
43. Taylor AP, Adelman JU, Freeman MC: Efficacy of duloxetine as a migraine preventive medication: possible predictors of response in a retrospective chart review. *Headache* 47:1200-1203, 2007.
44. Tremont-Lukats IW, Megeff C, Backonja MM: Anticonvulsants for neuropathic pain syndromes: mechanisms of action and place in therapy. *Drugs* 60:1029-1052, 2000.

BIBLIOGRAFIA

Cooper JR, Bloom FE, Roth RH: Serotonin (5-hydroxytryptamine), histamine and adenosine. In *The biochemical basis of neuropharmacology*, ed 8, New York, 2003, Oxford University Press.

Evans RW, Mathew NT: Handbook of headache, Philadelphia, 2000, Lippincott Williams & Wilkins.

Ferrari MD: Systemic biochemistry. In Olesen J, Tfelt-Hansen P, Welch KMA, editors: *The headaches*, New York, 1993, Raven Press.

Frazer A, Hensler JG: Serotonin. In Siegel GJ, Agranoff BW, Albers RW, et al, editors: *Basic neurochemistry: molecular, cellular and medical aspects*, ed 6, Philadelphia, 1999, Lippincott-Raven.

Saper JR, Silberstein SD, Gordon CD, et al, editors: *Handbook of headache management: a practical guide to diagnosis and treatment of head, neck and facial pain*, ed 2, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.

Saper JR, Silberstein SD, Gordon CD, et al: Treatment of intractable, severe migraine: parenteral treatment protocols, hospitalization, and referral guidelines. In Saper JR, Silberstein SD, Gordon CD, et al, editors: *Handbook of headache management: a practical guide to diagnosis and treatment of head, neck and facial pain*, ed 2, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.

CAPÍTULO 24

Fármacos Antiarrítmicos

FRANK J. DOWD

Os fármacos antiarrítmicos são usados para corrigir ou reduzir o risco de arritmias (disritmias) cardíacas. Eles são classificados em várias categorias com base em seu mecanismo de ação e nos efeitos cardíacos resultantes. Todos os agentes antiarrítmicos afetam a geração de impulsos ou a condução de impulsos no coração e causam efeitos eletrofisiológicos definíveis.

ELETROFISIOLOGIA CARDÍACA BÁSICA

Em condições normais, as câmaras cardíacas contraem-se como unidades rítmicas sincronizadas movidas pelos impulsos elétricos gerados e conduzidos pelo coração. O impulso marca-passo normal é gerado no nó sinusal ou sinoatrial (SA) e trafega através dos átrios para cada célula muscular, para o nó atrioventricular (AV) e, através de vias de condução especializadas no feixe comum de His, pelos ramos do feixe e pela rede de Purkinje para alcançar as células musculares ventriculares. A Figura 24-1 ilustra potenciais de ação representativos de uma célula nodal SA, de uma célula muscular atrial, de uma célula nodal AV, de uma fibra de Purkinje e de uma célula muscular ventricular. Três medidas experimentais são usadas para caracterizar as propriedades eletrofisiológicas do coração: automatismo, refratariedade e velocidade de condução. Muitos dos efeitos antiarrítmicos dos fármacos advêm de alterações nestes parâmetros, que se refletem em alterações dos potenciais de ação nas várias regiões do coração.

Automatismo

O automatismo descreve a capacidade única das células do nó SA, do nó AV e do sistema especializado de condução em mostrar a fase 4 de despolarização espontânea e a geração de impulsos. Um aumento do automatismo refere-se a um aumento na frequência da geração de impulsos e, pelo contrário, a diminuição do automatismo corresponde a uma diminuição na frequência de geração de impulsos. Em condições normais, as células marca-passo do nó SA apresentam a mais rápida geração de impulsos, tornando o nó SA o marca-passo controlador do coração. A frequência na qual as células marca-passo iniciam os impulsos é uma função da velocidade da despolarização na fase 4, do potencial diastólico máximo (PDM) e da magnitude do potencial limiar (Fig. 24-2). Um aumento na velocidade da despolarização fase 4 no nó SA aumenta a frequência cardíaca, enquanto uma alteração na voltagem limiar para um valor mais positivo ou um aumento, no PDM (hiperpolarização) diminui a frequência cardíaca. Estas funções estão sob controle nervoso e hormonal, e podem ser alteradas por lesão ou por fármacos.

Refratariedade

O período depois do início de um potencial de ação durante o qual outro potencial de ação não pode ser iniciado e propagado a despeito do estímulo é conhecido como *período refratário eficaz* (PRE) (Fig. 24-2). Uma alteração na duração do potencial de ação (DPA) é acompanhada por alteração similar na duração do PRE, embora a razão da alteração possa não ser 1:1. Se o PRE alongar-se em relação à DPA, as células cardíacas repolarizar-se-ão mais completamente antes de responder a um estímulo. Muitos fármacos com efeitos antiarrítmicos prolongam a duração do PRE e outros a diminuem.

Velocidade de Condução

A velocidade de condução nas fibras cardíacas é alterada por vários fatores, entre os quais as características anatômicas, o estado eletrofisiológico, condições patológicas e muitos fármacos antiarrítmicos. A velocidade da fase 0 da despolarização influencia fortemente a velocidade de condução. A velocidade (ou inclinação) da fase 0 da despolarização (medida em termos de alteração da voltagem por unidade de tempo [dV/dt]) depende do potencial de membrana durante a fase 4. Quanto mais negativo for o potencial de membrana no início da fase 0 da despolarização, maior será a dV/dt para a fase 0. Neste sentido, o que acontece na fase 4 influencia o que acontece na fase 0.

Canais Iônicos

Os íons e os canais que controlam seus movimentos desempenham papéis fundamentais nas várias fases da despolarização e da repolarização cardíacas. A Figura 24-3 ilustra o potencial de ação da membrana em uma célula do nó SA e em uma fibra de Purkinje — dois potenciais de ação caracteristicamente diferentes — e o fluxo de íons através de canais específicos na fibra de Purkinje.

A despolarização na fase 0 em fibras de Purkinje e no miocárdio atrial e ventricular decorre de uma corrente inicial de Na^+ por "canal rápido" dirigida de fora da entrada. Os canais de Na^+ também contribuem para a corrente de marca-passo na fase 4 das células marca-passo. Outra importante corrente de entrada, movida por Ca^{2+} e conduzida por "canais lentos", contribui para a fase de platô (fase 2) do potencial de ação. Os canais de Ca^{2+} são de dois tipos, T e L. Estes canais permanecem abertos por diferentes períodos durante o potencial de ação e respondem diferentemente a fármacos antiarrítmicos.

Correntes de saída de K^+ são responsáveis pela repolarização da fibra muscular na fase 3 e, causando lenta desativação na fase 4, contribuem para a despolarização espontânea das células marca-passo, notadamente no nó SA, no nó AV e (eventualmente) nas fibras His-Purkinje. (O Na^+ e o Ca^{2+} também desempenham papéis na despolarização durante a fase 4.) A despolarização espontânea durante a fase 4 ocorre à medida que diminui a condutância de K^+ através dos canais de K^+ retificadores de entrada (Kir, *potassium inwardly rectifying channels*) e aumenta a condutância do Na^+ e do Ca^{2+}. Outra importante diferença entre as células marca-passo (p. ex., células dos nós SA e AV) e as células não marca-passo (p. ex., células musculares cardíacas banais) é a inclinação da fase 0. A fase 0 tem uma inclinação muito menor nas células marca-passo, onde o principal evento de membrana que governa a despolarização na fase 0 é o fluxo de entrada de Ca^{2+} através de canais lentos. Como indicado, a fase 0 mais rápida da despolarização do miocárdio e

das fibras de Purkinje é causada primariamente pelo influxo de Na^+ através de canais rápidos. Efeitos diferenciais nestes fluxos iônicos contribuem para explicar as variações quanto aos usos terapêuticos e os efeitos adversos dos fármacos antiarrítmicos.

A corrente de K^+ que é responsável pela repolarização do potencial de ação é denominada corrente retificadora tardia de saída de K^+ (I_K). A I_K é composta por várias correntes distintas carreadas através de distintos canais. Cada corrente e seu canal correspondente é definida pela rapidez com que se ativam. As correntes de K^+ I_{Ks}, I_{Kr} e I_{Kur} referem-se respectivamente a correntes de ativação lenta (*slow*), de ativação rápida e de ativação ultrarrápida e são conduzidas pelos canais Ks, Kr e Kur.

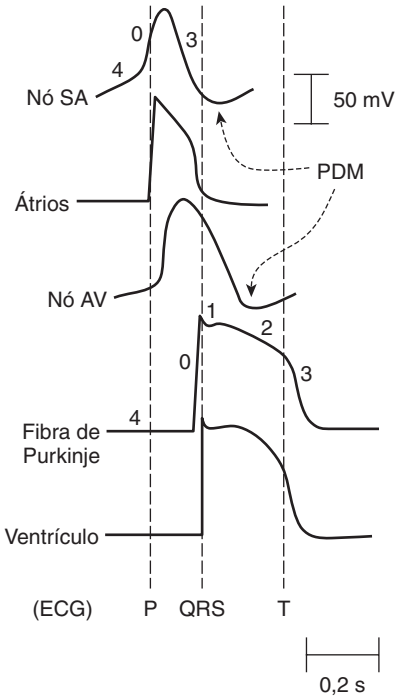


FIGURA **24-1** Potenciais de ação de células de cinco diferentes regiões do coração. Os números referem-se às fases do potencial de ação, como explicado no texto. *Fase 0*, despolarização rápida; *fase 1*, repolarização precoce; *fase 2*, fase de platô; *fase 3*, repolarização, que continua até atingir o potencial diastólico máximo (*PDM*); *fase 4*, potencial diastólico de equilíbrio na fibra de Purkinje, despolarização diastólica espontânea lenta no nó sinoatrial (*SA*) e no nó atrioventricular (*AV*). Os potenciais de ação estão posicionados em relação temporal entre si e com as ondas do eletrocardiograma (ECG).

A complexa inter-relação entre as correntes iônicas que compõem o potencial de ação cardíaco está baseada na capacidade de os canais iônicos "sentirem" e responderem às variações no potencial de membrana. Canais que estão fechados, em estado de repouso, abrem-se quando um particular potencial limiar é atingido. Os íons capazes de se difundirem através destes canais ativados começam imediatamente a fluir em resposta aos seus gradientes eletroquímicos através da membrana celular. A maioria dos canais iônicos fecha-se espontaneamente, ou torna-se inativadas em um intervalo de tempo característico, e o fluxo de íons diminui abruptamente. Canais em estado inativado são não responsivos (ou seja, são refratários) ao estímulo original e permanecem assim até que o potencial de membrana volte a um valor que permita que os canais assumam novamente a conformação fechada, de repouso. Como se discute em seções subsequentes deste capítulo, muitos fármacos antiarrítmicos ligam-se preferencialmente a conformações específicas dos canais iônicos e produzem diferentes efeitos sobre o potencial de ação.

ORIGENS DAS ARRITMIAS

A causa mais comum de morte por doença cardíaca são os distúrbios de ritmo que frequentemente decorrem de um infarto do miocárdio. Acredita-se que as arritmias se originem de anormalidades na geração ou na condução dos impulsos, ou ainda de uma combinação de ambos. Algumas arritmias causadas pela geração anormal de impulsos decorrem de aumento do automatismo. Estas taquicardias usualmente surgem em resposta ao aumento na velocidade da despolarização diastólica (aumento da inclinação da fase 4) nas células marca-passo. A fase 4 da despolarização pode ser alterada pela atividade do sistema nervoso autônomo, por hormônios ou por fármacos. O automatismo pode também ser afetado por alterações no PDM e na voltagem do potencial limiar. Além disso, a geração de impulsos anormais pode ser desencadeada por pós-potenciais que ocorrem nos marca-passos cardíacos afetados por fármacos, doença ou outros distúrbios (Fig. 24-2). As pós-despolarizações induzidas podem ser precoces (antes de

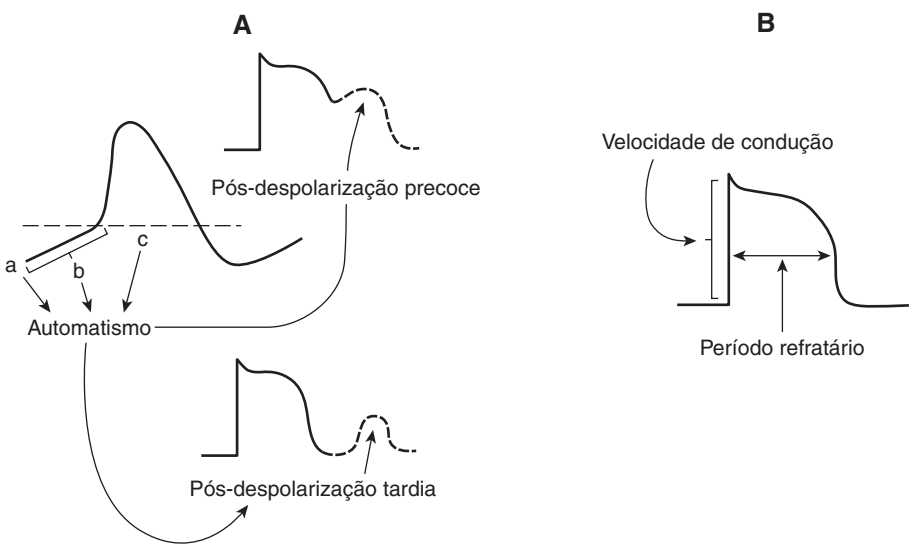


FIGURA **24-2** Parâmetros que são importantes em arritmias e seu tratamento. **A,** O automatismo é influenciado pelo nível do potencial diastólico máximo (*a*), a inclinação da fase 4 (*b*), o potencial no qual o limiar (*linha tracejada*) é alcançado (*c*) ou a presença de pós-potenciais. **B,** A velocidade de condução está diretamente relacionada com a inclinação da fase 0. O período refratário está diretamente relacionado com a duração do potencial de ação.

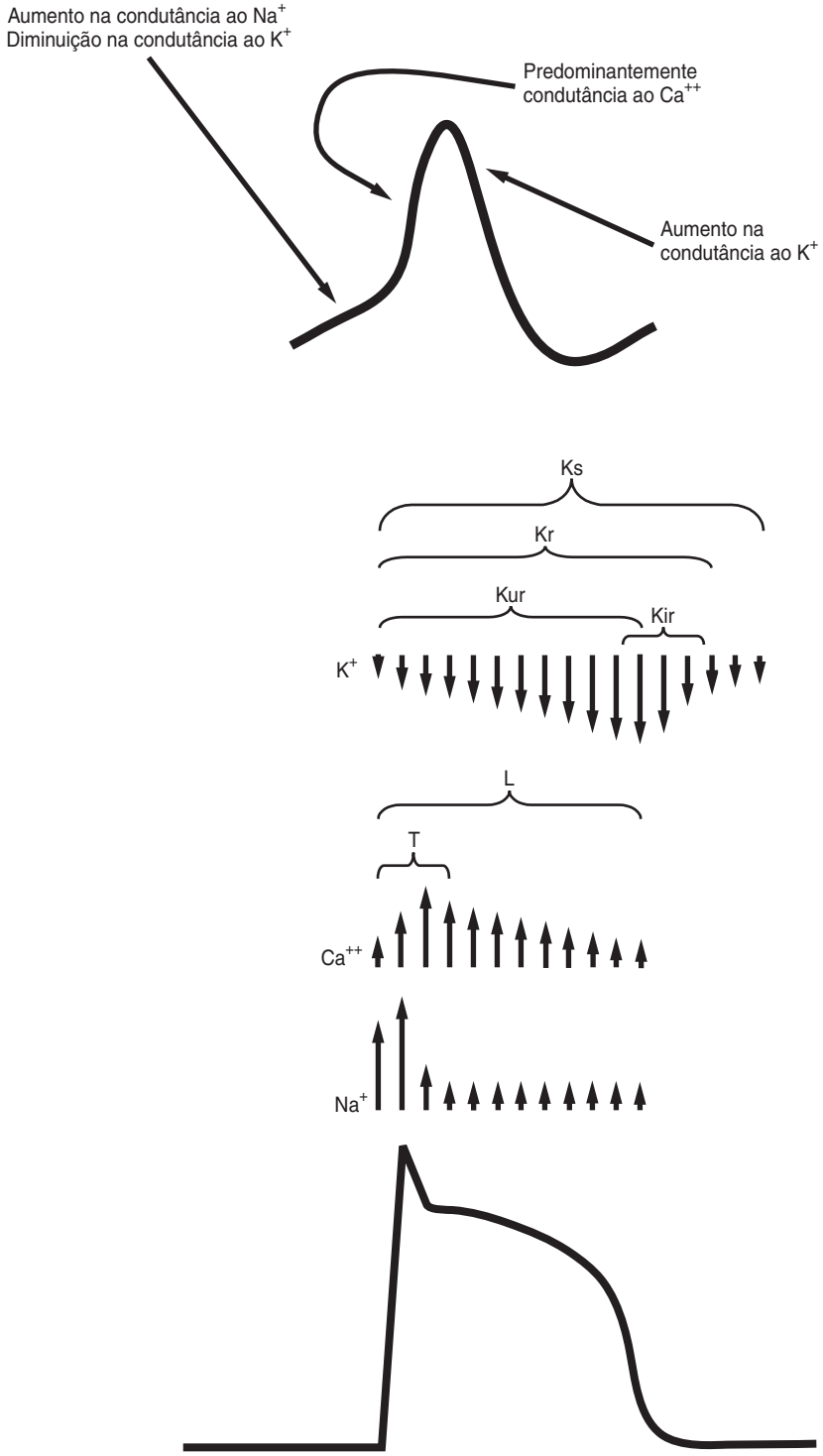


FIGURA **24-3** Potenciais de ação de membrana característicos de uma célula nodal sinoatrial (SA) (*no alto*) e de uma fibra de Purkinje (*embaixo*). A magnitude relativa dos vários fluxos iônicos, no que eles se aplicam à fibra de Purkinje, é mostrada pelo comprimento das *setas* acima da fibra de Purkinje; ↑ indica uma corrente de despolarização e ↓ indica uma corrente de repolarização. As diferenças nos fluxos iônicos para o nó SA estão descritas. A predominância das atividades dos subtipos de canal para os canais de Ca^{2+} e de K^+ está demonstrada acima das respectivas setas. No nó AS (e no atrioventricular), a fase 0 é mais lenta do que nas fibras de Purkinje e no miocárdio porque a fase 0 depende primariamente do influxo de Ca^{2+}. Não há fase 2 discernível no nó SA. A fase 3 no nó SA depende do efluxo de K^+, assim como nas outras células do coração. A fase 4 nas células do nó SA decorre em parte da corrente marca-passo em grande parte determinada por um aumento na condutância ao Na^+ e por uma diminuição gradual na condutância ao K^+.

completar-se a repolarização) ou tardias (após a ocorrência da plena repolarização) e pode dar origem a taquiarritmias sustentadas.[1] O excesso intracelular de Ca^{2+} é um importante contribuinte para os pós-potenciais tardios, enquanto a repolarização tardia aumenta o risco de pós-despolarizações precoces em algumas células.

Um importante exemplo de alteração na condução dos impulsos facilmente induzida em animais experimentais é o fenômeno conhecido como *reentrada*. A Figura 24-4 mostra como um ritmo reentrante pode desenvolver-se. Como ilustrado, a condução no ramo *A* é normal, enquanto os impulsos no ramo *B* só podem prosseguir na direção inversa (bloqueio unidirecional). Um impulso conduzido normalmente através do ramo *A* pode ser conduzido de forma retrógrada através do ramo *B* para reexcitar uma área de tecido (ponto *R*) já previamente excitada pela via normal de condução. Para este "movimento circular" ocorrer, o tecido no ponto *R* deve ter sido repolarizado ao ponto no qual a excitação é possível (o que em geral significa que a condução retrógrada é relativamente lenta). Uma onda de reexcitação que transita em uma via circular através da fibra *A*, do músculo cardíaco contrátil e da fibra *B* pode gerar uma arritmia autossustentada. A reentrada é usualmente um importante contribuinte para a fibrilação atrial, uma arritmia especialmente comum em indivíduos idosos.

Outro tipo de anormalidade de condução conhecido como *bloqueio cardíaco* ocorre em resposta à alteração da condução no nó AV ou nos tecidos de condução do miocárdio ventricular. Na sua forma mais simples (bloqueio do primeiro grau), há um excessivo retardo entre as despolarizações atrial e ventricular, causando prolongamento do intervalo PR. Nas formas mais avançadas, alguns impulsos do nó AS (bloqueio do segundo grau) ou todos (bloqueio do terceiro grau) não conseguem alcançar os ventrículos, fazendo com que a frequência ventricular seja inferior à frequência atrial.

Os distúrbios na relação das respostas elétricas rápidas e lentas de certas células cárdicas podem ter papel importante na gênese das arritmias. A *resposta rápida* se refere à rápida despolarização de fase 0 causada pelo influxo rápido de Na^+ (Fig. 24-3). Este tipo de atividade é visto em fibras musculares atriais e ventriculares e nas fibras especializadas de condução. Além da rápida corrente de entrada carreada pelo Na^+, as fibras rápidas mostram uma segunda corrente de entrada, mais lenta, carreada por Ca^{2+}. A corrente mais lenta normalmente não constitui fator importante na despolarização fase 0 do miocárdio atrial e ventricular e das fibras de Purkinje, porém ela persiste depois da despolarização rápida e é responsável pela prolongada fase de platô característica destas fibras. As fibras localizadas nos nós SA e AV, as fibras AV em anel e os folhetos das válvulas mitral e tricúspide mostram a resposta lenta na fase 0, durante a qual a despolarização é provocada em sua maior parte pela corrente de entrada de Ca^{2+}.

Embora as fibras rápidas mostrem uma despolarização rápida (ainda que sustentada), permaneçam refratárias e conduzam os impulsos com segurança, as fibras lentas mostram uma velocidade lenta de despolarização, um potencial de repouso baixo e uma pequena amplitude do impulso, provocando condução lenta e suscetibilidade para estimulação aberrante. Em alguns estados patológicos a resposta rápida pode tornar-se inativada, deixando como dominante a resposta lenta. Estas condições favorecem a gênese de arritmias por causa do baixo fator de segurança associado com a resposta lenta. No coração existe uma intrincada relação entre velocidade de condução, comprimento da via, duração do período refratário e geração do impulso que, quando alterada por um ou mais mecanismos, pode resultar em desenvolvimento de arritmias.

Certas arritmias podem ser rastreadas até localizar defeitos em um ou mais canais iônicos. A síndrome do QT longo é resultante de repolarização ventricular tardia. Uma repolarização tardia pode ser causada por qualquer corrente de despolarização, como a corrente de Na^+, que continua na fase 3 do potencial de ação. Ela pode ser consequência também de redução da atividade de uma corrente de repolarização de K^+. Um defeito no canal Kr (corrente ativadora rápida) é a base de um tipo de síndrome do QT longo familiar que pode evoluir para *torsades de pointes*, uma taquiarritmia ventricular com potencial risco de morte (ver adiante). As *torsades de pointes* podem também ser desencadeadas por fármacos que inibem os canais Kr e aumentam o intervalo QT. Entre eles estão numerosos agentes antiarrítmicos e alguns fármacos de outras classes. Seja o retardo na repolarização causado por um defeito hereditário ou por um fármaco, o que ocorre é um aumento resultante do fluxo catiônico de entrada, o qual pode disparar pós-despolarizações precoces (Fig. 24-2). Como as células da parede ventricular não são todas igualmente afetadas, podem ocorrer múltiplas ondas de reentrada, iniciando as *torsades de pointes*. Esforços estão sendo feitos para desenvolver inibidores mais seletivos dos canais de K^+ como fármacos antiarrítmicos potenciais. As *torsades de pointes* são um risco significativo dos fármacos que bloqueiam seletivamente os canais Kr. A hipopotassemia e a hipomagnesemia aumentam o risco de desenvolvimento das *torsades de pointes*.

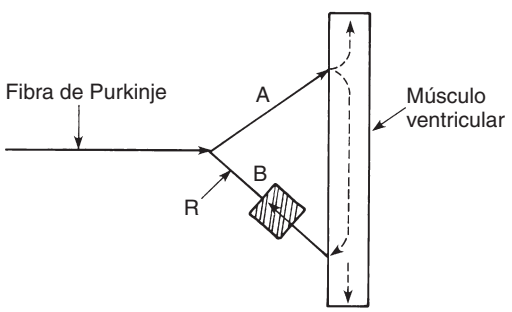


FIGURA **24-4** Reentrada na presença de bloqueio unidirecional. A área tracejada na via *B* indica um bloqueio unidirecional na condução do impulso.

ELETROCARDIOGRAFIA E ARRITMIAS COMUNS

As arritmias são geralmente classificadas como supraventriculares (originando-se nos átrios ou no sistema de condução situado fora do ventrículo) ou ventriculares. Descrevem-se adiante algumas das arritmias mais comuns. Para efeitos de comparação, a Figura 24-5 mostra um diagrama esquemático de um eletrocardiograma (ECG) normal. Na Figura 24-5 observe também os intervalos P-QRS (ou PR), QT e ST e a duração do complexo QRS. A Figura 24-6 contém representações de ECGs registrados durante arritmias de origem ventricular e supraventricular.

A primeira arritmia ilustrada é uma taquicardia sinusal simples, causada por geração rápida de impulsos (*i.e.*, aumento do automatismo) no nó SA. Maiores frequências de atividade atrial frequentemente envolvem reentrada, como no *flutter* atrial (aproximadamente 300 batimentos/min) ou na fibrilação atrial (400 a 700 batimentos/min). Nestas condições ocorre um bloqueio cardíaco do segundo grau, caracterizado pelo fato de algumas despolarizações atriais não conseguirem deflagar um complexo QRS. Em um bloqueio do terceiro grau (também mostrado na Fig. 24-6), há dissociação completa entre as contrações dos átrios e as dos ventrículos. As arritmias ventriculares são causadas pelo desenvolvimento de focos ectópicos ou de condução reentrante nos ventrículos. A primeira que aparece na Figura 24-6 é a taquicardia ventricular. Na fibrilação ventricular (que é a arritmia com risco de morte mais imediato), a despolarização errática de diferentes áreas do ventrículo desorganiza totalmente a contração miocárdica, torna o coração ineficiente e faz com que o débito cardíaco entre em colapso. De modo a evitar morte súbita, impõe-se instituir tratamento imediato da fibrilação ventricular, usualmente incluindo desfibrilação (*i.e.*, choque precordial com corrente direta).

A *torsades de pointes* (significando literalmente "torções das pontas") é uma taquicardia ventricular polimórfica caracterizada

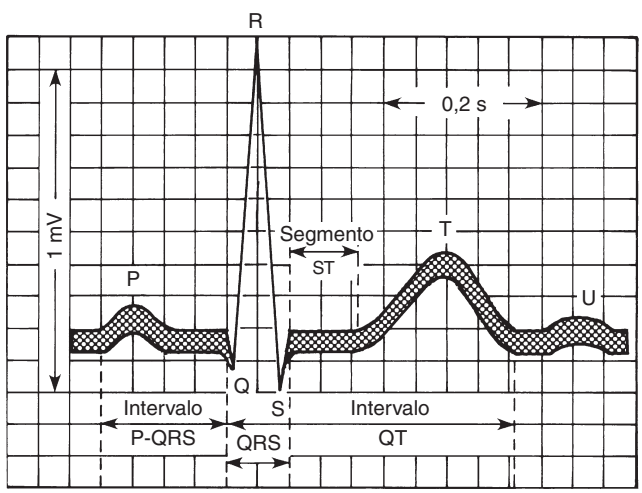


FIGURA **24-5** ECG normal. *P*, despolarização atrial; *QRS*, despolarização ventricular; *T*, repolarização ventricular. A onda *U* corresponde à repolarização interventricular. (De Milnor WR: The ECG. In Mountcastle VB, editor: *Medical physiology*, ed 14, St Louis, 1980, Mosby.)

por formas bizarras dos complexos de despolarização ventricular no ECG (Fig. 24-7). Como mencionado previamente, ela ocorre frequentemente em pacientes com defeitos na atividade dos canais de K^+ (p. ex., Kr) e com certos fármacos que retardam a repolarização das células musculares do ventrículo, frequentemente por bloqueio de canais Kr. Em ambos os casos, o prolongamento de QT precede e redunda em *torsades de pointes*. Na Figura 24-7, um intervalo QT excessivamente longo é seguido de taquicardia ventricular em que cada despolarização tem uma configuração diferente.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Os fármacos antiarrítmicos são usados para modificar ou restaurar ao normal as propriedades eletrofisiológicas aberrantes do músculo cardíaco. As arritmias podem advir de várias situações patológicas ou tratamentos farmacológicos. Em qualquer arritmia há comportamento anormal de alguma faceta do sistema eletrofisiológico normal que governa a contração cardíaca. Vários métodos de tratamento das arritmias são usados na atualidade. As intervenções não farmacológicas para as arritmias cardíacas compreendem cardioversão elétrica, aparelhos cardioversores automáticos implantáveis, terapia de ablação e marca-passos.

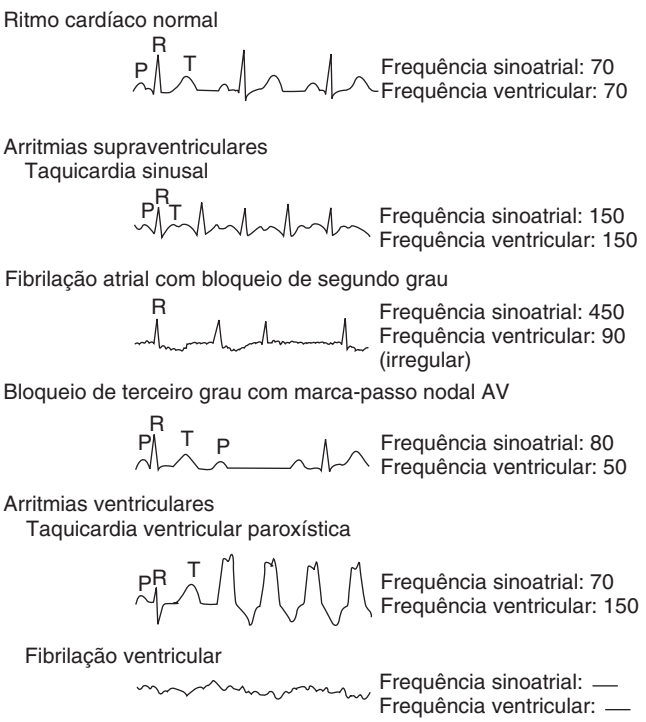


FIGURA **24-6** Vários ritmos cardíacos registrados pelo ECG. As arritmias são classificadas como de origem supraventricular ou ventricular. As frequências são dadas em batimentos por minuto. (Adaptada de Shepard RS: *Human physiology*, Philadelphia, 1971, Lippincott.)

O tipo de arritmia é fator essencial para a seleção de um fármaco antiarrítmico. A aumentada gênese de impulsos pode ser reduzida por fármacos que tornam mais lenta a fase 4 da despolarização por redução da corrente de entrada de Na^+ ou da corrente de entrada de Ca^{2+}. O tratamento da reentrada é realizado por fármacos que reduzem a atividade dos canais de Na^+ e Ca^{2+}, com consequente diminuição da velocidade de condução. Podem ser úteis também fármacos que bloqueiam canais de K^+, prolongando a repolarização e o período refratário.

Os fármacos usados em tratamento de arritmias cardíacas não são de fácil classificação pois em geral há mais de um mecanismo de ação envolvido. Dentro de cada classe ocorrem variações nas magnitudes das ações ou dos tipos dos efeitos produzidos. O esquema mais comum, originalmente proposto por Vaughan e Williams, classifica os fármacos de acordo com certas propriedades específicas. Os fármacos do tipo I, como a quinidina, a lidocaína e a flecainida, reduzem a corrente de Na^+. Além disso, esses agentes são adicionalmente subdivididos de acordo com seus efeitos relativos sobre a fase 0 da despolarização, a velocidade de condução e a DPA. Os canais de Na^+ existem em pelo menos três estados: fechado, aberto e inativado. Nos potenciais de repouso da membrana os canais de Na^+ estão fechados, exceto por certo "extravasamento" de Na^+ associado com a fase 4 da despolarização nas células que disparam automaticamente. Durante a despolarização rápida (fase 0, especialmente nas fibras de Purkinje e no músculo ventricular), os canais de Na^+ abrem-se. Os canais de Na^+ passam para o estado inativado antes de retornar ao estado de repouso, fechados. O estado inativado ocorre principalmente nas fases 2 e 3 do potencial de ação.

Os fármacos das classes IA e IC ligam-se mais seletivamente ao estado aberto do canal; os da classe IB ligam-se mais seletivamente ao estado inativado do canal. Dado que as fibras de Purkinje e as células do miocárdio ventricular apresentam fases de platô mais prolongadas (fase 2), é nestes tecidos que os fármacos da classe IB podem bloquear canais de Na^+ mais eficientemente, pois aqui os canais de Na^+ mantêm-se no estado inativado por mais tempo durante a sístole. Na medida que o tecido ventricular isquêmico é mais despolarizado, ele também é especialmente sensível ao bloqueio do canal de Na^+ por fármacos da classe IB.

Os fármacos quinidina-símile, ou da classe IA, deprimem a despolarização fase 0, qualquer que seja a frequência cardíaca. Estes agentes prolongam a DPA ventricular porque inibem também canais de K^+ (principalmente Kr) (Fig. 24-8). Os agentes da classe IB, como a lidocaína, bloqueiam canais de Na^+ de modo mais

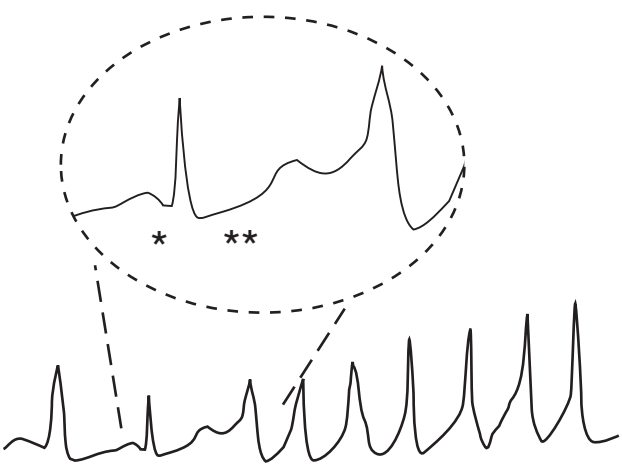


FIGURA **24-7** Padrão do ECG em *torsades de pointes*. Como se vê na parte aumentada, a onda P relativamente normal e o complexo QRS (*) são seguidos por um intervalo QT prolongado (**) e pelo início de taquicardia ventricular polimórfica (parte sem aumento).

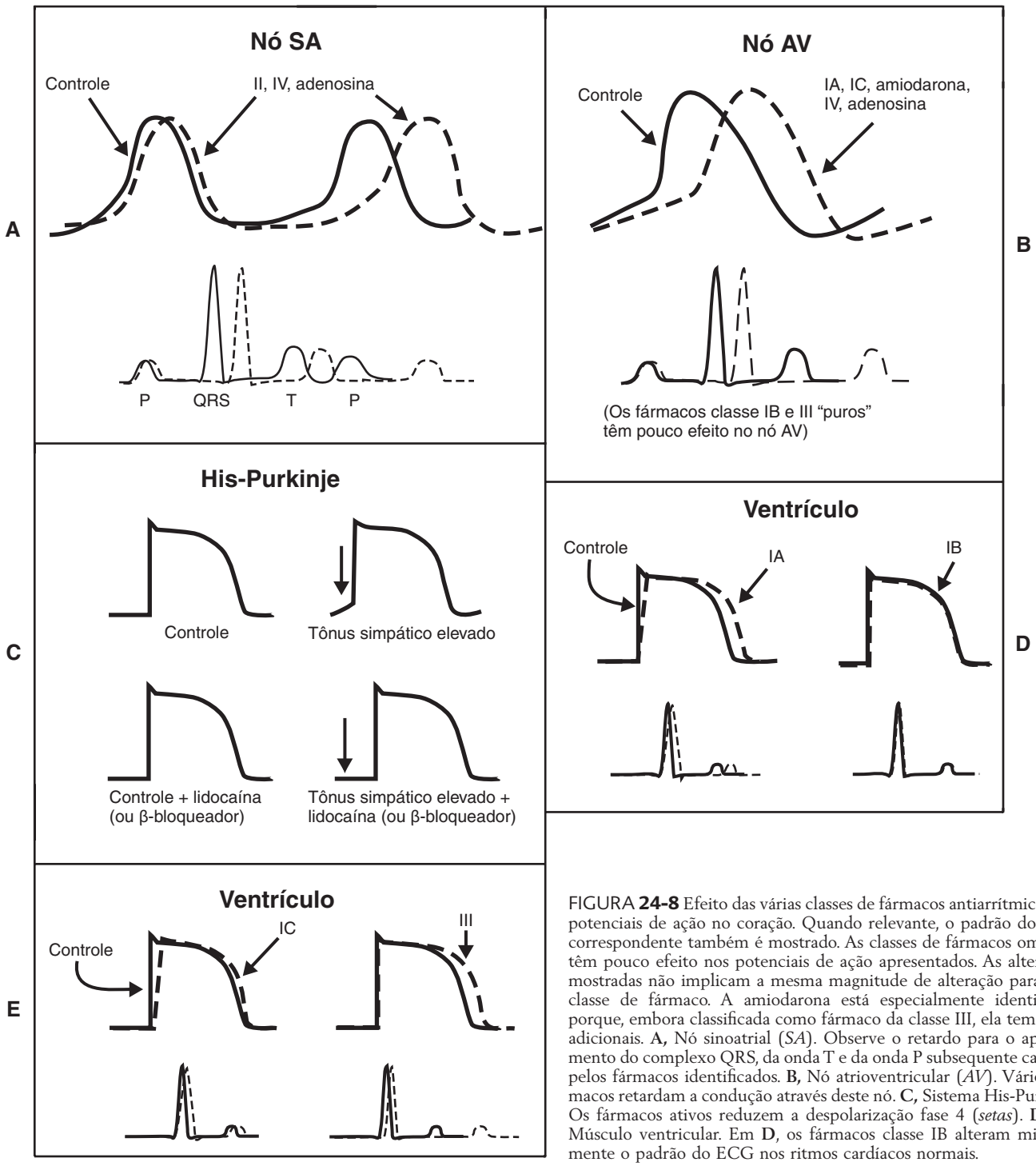


FIGURA **24-8** Efeito das várias classes de fármacos antiarrítmicos nos potenciais de ação no coração. Quando relevante, o padrão do ECG correspondente também é mostrado. As classes de fármacos omitidas têm pouco efeito nos potenciais de ação apresentados. As alterações mostradas não implicam a mesma magnitude de alteração para cada classe de fármaco. A amiodarona está especialmente identificada porque, embora classificada como fármaco da classe III, ela tem ações adicionais. **A,** Nó sinoatrial (*SA*). Observe o retardo para o aparecimento do complexo QRS, da onda T e da onda P subsequente causado pelos fármacos identificados. **B,** Nó atrioventricular (*AV*). Vários fármacos retardam a condução através deste nó. **C,** Sistema His-Purkinje. Os fármacos ativos reduzem a despolarização fase 4 (*setas*). **D** e **E**, Músculo ventricular. Em **D**, os fármacos classe IB alteram minimamente o padrão do ECG nos ritmos cardíacos normais.

seletivo, porém o rápido início e a rápida recuperação do bloqueio do canal de Na^+ resulta em pouco efeito acumulado da lidocaína sobre a fase 0 e sobre a velocidade de condução em tecidos sadios com frequências cardíacas normais. Em células lesadas ou em condição de disparo rápido, a lidocaína causa um bloqueio frequência-dependente ou uso-dependente acarretando redução da inclinação da fase 0; o fármaco diminui a fase 4 de marca-passos ectópicos e em fibras de Purkinje com alto tônus simpático. Quanto mais rápida a frequência cardíaca, maior é o efeito da lidocaína. (O bloqueio uso-dependente é discutido no Cap. 16.) Diferentemente de outros agentes classe I, a lidocaína e os antiarrítmicos correlatos da classe IB podem na realidade encurtar a DPA. A flecainida e outros antiarrítmicos da classe IC caracterizam-se por causarem profunda depressão da despolarização fase 0 e redução da velocidade de condução nos átrios, no nó AV e nos ventrículos com frequências cardíacas normais. Estes efeitos pronunciados são consequência de sua lenta dissociação dos canais de Na^+ e do acúmulo do efeito bloqueador do canal no decorrer de vários ciclos de contrações. Há pouco ou nenhum prolongamento da DPA.

O propranolol e agentes bloqueadores β-adrenérgicos correlatos constituem fármacos classe II e inibem a estimulação cardíaca provocada por agonistas β-adrenérgicos. Esses agentes deprimem a despolarização fase 4 (Fig. 24-8). O grupo classe III, incluindo a amiodarona e o sotalol, bloqueia canais de K^+ (principalmente os canais Kr) e prolongam a DPA por retardo da despolarização fase 3. O verapamil e outros fármacos classe IV bloqueiam seletiva-

mente canais de Ca^{2+} (tipo L) e deprimem as fibras de condução lenta (fase 0 dos nós SA e AV) e a despolarização fase 4 (Fig. 24-8). Entre os fármacos que não podem ser classificados pelo esquema de Vaughan-Williams estão o digital e a adenosina.

A Tabela 24-1 delineia as várias categorias de agentes antiarrítmicos. Os fármacos variam amplamente em sua utilidade clínica. Na atualidade o uso dos fármacos classe IA é menos comum, em parte por causa da introdução dos agentes de classes IC e III. O mecanismo de ação responsável pela classificação de cada fármaco (que em geral é também seu principal mecanismo) aparece em destaque (⊗) na Tabela 24-1. Na discussão dos agentes individuais mais adiante, deve-se acompanhar também a Tabela 24-2 no que se refere às ações eletrofisiológicas de fármacos antiarrítmicos representativos. A Figura 24-8 mostra os efeitos finais das classes farmacológicas relevantes e os vários potenciais de ação no coração. Os dados farmacocinéticos dos fármacos específicos são apresentados na Tabela 24-3. Por fim, o uso da digoxina para certos tipos de arritmias é discutido no Capítulo 25.

Quinidina

A quinidina é eficaz no tratamento de certas taquiarritmias atriais e (em menor extensão) ventriculares. Seu uso clínico precedeu a descoberta de suas propriedades antiarrítmicas. Durante o tratamento de pacientes portadores de malária com quinina e com quinidina, observou-se que em alguns deles havia reversão da fibrilação atrial. O uso da quinidina para arritmias supraventriculares generalizou-se após os relatos de Wenckebach[15] em 1914.

A quinidina (o isômero *d* da quinina) é encontrada na casca da quina (cinchona), árvore nativa de certas regiões da América do Sul. Apesar de ter sido possível sintetizar o composto, o procedimento é caro, de modo que a quinidina ainda hoje é isolada de sua fonte natural. A fórmula estrutural aparece na Figura 24-9.

Efeitos farmacológicos

A quinidina reduz o automatismo e a velocidade de condução, e aumenta a refratariedade. A redução do automatismo deve-se a um aumento no potencial limiar e a uma diminuição na inclinação da despolarização diastólica espontânea (fase 4) nas fibras marca-passo, particularmente em sítios fora do SA. A quinidina tem o potencial para diminuir a frequência ou mesmo abolir as taquiarritmias. A quinidina diminui a inclinação da despolarização fase 0 e diminui a velocidade de condução em células como as do nó AV e do miocárdio ventricular (Fig. 24-8). Por este efeito, a quinidina pode inibir as vias reentrantes. Em função do bloqueio exercido sobre canais de Na^+, particularmente no estado aberto, a quinidina influi no automatismo e na velocidade de condução. A velocidade de recuperação do bloqueio da quinidina é intermediária entre os antiarrítmicos das classes IB e IC (Tabela 24-1). As dosagens terapêuticas aumentam a refratariedade devido ao prolongamento da duração do PRE no ventrículo e no sistema

TABELA **24-1**

Ações dos Fármacos Antiarrítmicos

FÁRMACO*	BLOQUEIO DE CANAIS DE Na^+			BLOQUEIO DE RECEPTORES β	BLOQUEIO DE CANAIS DE K^+	BLOQUEIO DE CANAIS DE Ca^{2+}	OUTRAS AÇÕES
	LENTO	MÉDIO	RÁPIDO				
Classe IA							
Quinidina		⊗			×	×	Bloqueio α-adrenérgico, ação vagolítica
Procainamida		⊗			×		Bloqueio ganglionar
Disopiramida		⊗			×		Bloqueio muscarínico
Classe IB							
Lidocaína			⊗				
Mexiletina			⊗				
Classe IC							
Flecainida	⊗				×		
Propafenona	⊗			×		×	Ação vagolítica
Moricizina	⊗						
Classe II							
Propranolol			×	⊗			
Esmolol				⊗			
Classe III							
Amiodarona			⊗	×	⊗	×	Bloqueio α-adrenérgico, bloqueio muscarínico
Ibutilida†					⊗		
Dofetilida					⊗		
Bretílio					⊗		Liberação de catecolaminas, bloqueio de neurônios adrenérgicos
Sotalol				×	⊗		
Classe IV							
Verapamil			×			⊗	Bloqueio α-adrenérgico
Diltiazem						⊗	
Outros							
Adenosina							Estimulação do receptor A_1

* As características distintivas das principais classes de fármacos antiarrítmicos são as seguintes: os fármacos classe I bloqueiam canais de Na^+. A subclassificação é baseada nas características do bloqueio. Os termos *lento*, *médio* e *rápido* referem-se às velocidades de início e de recuperação do bloqueio do canal de Na^+. Os fármacos classe II bloqueiam receptores β-adrenérgicos. Os fármacos classe III bloqueiam canais de K^+. Os fármacos classe IV bloqueiam canais de Ca^{2+}. A ação principal, responsável pela classificação de cada fármaco, está circulada.

†A ibutilida é excepcional porque sua principal ação, não mostrada, é aumentar a condutância através de um canal lento de Na^+.

TABELA **24-2**

Efeitos das Classes de Fármacos Antiarrítmicos

CLASSE DE FÁRMACO	AUTOMATISMO SINOATRIAL	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO ATRIOVENTRICULAR	ALTERAÇÕES NO ECG			AFINIDADE POR CANAIS DE Na^+ EM TECIDOS ISQUÊMICOS	USO ANTIARRÍTMICO	
			PR	QRS	QT		SUPRAVENTRICULAR	VENTRICULAR
IA	↓	↑*, ↓	↓*, ↑	↑↑	↑↑	+	Sim	Sim
IB	0	0	0	0	0	+++[†]	Não	Sim
IC	0	↓	↑	↑↑↑	0	+	Sim	Sim
II	↓↓	↓↓	↑↑	0	0	+[‡], 0	Sim	Sim
III	↓↓	↓	↑↑	0	↑↑↑	+[§], 0	Sim	Sim
IV	↓↓[¶]	↓↓	↑↑[¶]	0	0	+[¶], 0	Sim	Não
Outros (adenosina)	↓↓[¶]	↓↓↓	↑↑[¶]	0	0	0	Sim	Não

Esta tabela não inclui as qualidades particulares dos fármacos individuais que podem contrastar com as qualidades de outros fármacos dentro da mesma classe. As alterações no ECG referem-se a um aumento ou diminuição nos respectivos intervalos. O número de sinais positivos ou de setas indica a magnitude relativa do efeito ou a afinidade relativa para canais de Na^+ em tecido isquêmico; zero indica nenhum ou pouco efeito.

* Pelos efeitos antimuscarínicos e antivagais.

[†] O tecido isquêmico é mais despolarizado e tem maior porcentagem de canais de Na^+ inativados. Os fármacos da classe IB ligam-se mais seletivamente a canais de Na^+ inativados.

[‡] O propranolol e o esmolol podem bloquear canais de Na^+ em células despolarizadas.

[§] A amiodarona apresenta mais efeitos bloqueadores sobre canais de Na^+ do que outros fármacos da classe III.

[¶] Efeito cardíaco direto do fármaco; não inclui os efeitos reflexos originados pela vasodilatação.

[¶] O verapamil pode bloquear canais de Na^+ no estado despolarizado, enquanto o diltiazem tem pouco efeito.

TABELA **24-3**

Propriedades Farmacocinéticas dos Fármacos Antiarrítmicos

CLASSE DE FÁRMACO	FÁRMACO	MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO (h)	LIGAÇÃO A PROTEÍNAS PLASMÁTICAS (%)	ELIMINAÇÃO URINÁRIA (%)
IA	Quinidina	4-10	85	20
	Procainamida	3-4	20	60
	Disopiramida	4-10	20 para 60	50
IB	Lidocaína	1,5-2	65	<2
	Mexiletina	10-12	55	10
IC	Flecainida	12-27	40	25
	Propafenona	6-30	90	<2
	Moricizina	2-4	95	<1
II	Esmolol	0,2	55	<2
	Propranolol	4-6	90	<2
III	Amiodarona	25-100 dias	>90	<1
	Bretílio	5-10	5	>90
	Sotalol	7-15	0	>90
	Ibutilida	2-12	40	<5
	Dofetilida	8-10	65	80
IV	Verapamil	3-7	90	<5
	Diltiazem	4-8	75	<5
Várias	Adenosina	<10 s	0	0

His-Purkinje. Este efeito depende do bloqueio de canais de K^+, especialmente os canais Kr e tem o potencial de evitar ou abolir os ritmos reentrantes.

Além de suas ações diretas no coração, a quinidina exerce uma ação vagolítica. Em consequência da influência antivagal da quinidina sobre o nó SA, especialmente quando administrada por via intravenosa, pode ocorrer aumento da frequência cardíaca. Dado que a estimulação vagal diminui o PRE nos átrios, a quinidina aumenta o PRE direta e indiretamente. A ação antivagal da quinidina na condução sobre a condução no nó AV é de especial importância. Por este mecanismo, a quinidina pode aumentar a velocidade de condução e diminuir o período refratário do nó AV, o que representa um risco no tratamento de taquiarritmias atriais, porque os impulsos atriais rápidos são mais prontamente conduzidos aos ventrículos. Este risco é maior quando o fármaco é usado por via intravenosa.

As alterações do ECG pela administração de quinidina são previsíveis pelos efeitos eletrofisiológicos discutidos previamente (Fig. 24-8). A propriedade antivagal tende a desencadear taquicardia sinusal, porém quase sempre em altas doses; o bloqueio do nó SA pode ser proveniente dos efeitos depressores diretos do fármaco. O aumento das durações do complexo QRS e do intervalo QT é resultado da diminuição da velocidade de condução ventricular e do prolongamento do PRE ventricular.

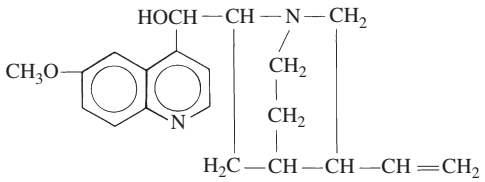


FIGURA **24-9** Fórmula estrutural da quinidina.

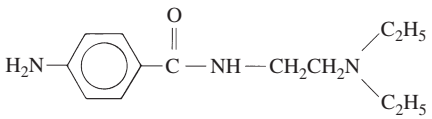


FIGURA **24-10** Fórmula estrutural da procainamida.

Em grandes doses a quinidina causa vasodilatação periférica por bloqueio de receptores α-adrenérgicos, podendo sobrevir consequente hipotensão.

Absorção, destino e eliminação

A absorção da quinidina após administração oral é rápida e de aproximadamente 100%. Dependendo da formulação do sal, as concentrações plasmáticas máximas são alcançadas em 2 horas. Aplicada por via intramuscular, suas concentrações de pico ocorrem em 60 minutos. A injeção intravenosa de quinidina deve ser feita lentamente, pois seus efeitos terapêuticos não são instantâneos e pode ocorrer dosagem excessiva. Os efeitos hemodinâmicos adversos são mais comuns com o uso intravenoso. Outras características farmacocinéticas estão listadas na Tabela 24-3.

Efeitos adversos

A quinidina pode precipitar várias arritmias ventriculares, incluindo *torsades de pointes* (Fig. 24-7). Como resultado de seu efeito depressor sobre a condutância iônica no coração, a quinidina causa pequena redução da contratilidade miocárdica, o que pode ser importante no tratamento de um paciente com doença cardíaca congestiva. A quinidina pode causar um grupo de sintomas coletivamente denominados *cinchonismo*: visão turva, zumbido, tremor, vertigem e sensação de vazio na cabeça. Náuseas, vômitos e diarreia são os efeitos adversos mais comuns do fármaco. O efeito inotrópico negativo da quinidina juntamente com seu efeito vasodilatador periférico pode ocasionalmente causar deterioração hemodinâmica, como hipotensão, síncope e diminuição do fluxo sanguíneo coronariano, especialmente em pacientes com função miocárdica comprometida. O uso intravenoso do fármaco traz como riscos adicionais a hipotensão e a síncope.

Podem desenvolver-se reações imunológicas pelo tratamento com quinidina. As respostas incluem reações hematológicas (trombocitopenia, anemia hemolítica, agranulocitose), reações cutâneas (*rash*, edema angioneurótico) e, muito raramente, asma brônquica e choque anafilático. A trombocitopenia mediada imunologicamente pode rapidamente culminar em episódios hemorrágicos.

Procainamida

A procainamida é um fármaco cujo mecanismo de ação antiarrítmica assemelha-se ao da quinidina. A química da procainamida é similar à da procaína; entretanto, neste aspecto a procainamida difere da procaína por ter uma ligação amida em vez de uma ligação éster (Fig. 24-10). Embora eficaz contra algumas arritmias ventriculares e supraventriculares, na atualidade a procainamida é prescrita com menos frequência do que muitos outros fármacos antiarrítmicos, por causa de seus efeitos adversos. Entretanto, ainda é usada por via intravenosa para a supressão aguda de arritmias ventriculares.

Efeitos farmacológicos

Os efeitos da procainamida sobre o coração são similares aos da quinidina. Ocorre diminuição do automatismo e da velocidade de condução, ao passo que há aumento da refratariedade. De forma similar à quinidina, a procainamida pode ser descrita como um depressor cardíaco. A procainamida exerce um efeito vagal muito menos intenso que o da quinidina, porém há relatos de ocorrência de bloqueio ganglionar com o fármaco.

A alteração mais frequentemente observada induzida pela procainamida no ECG é aumento na duração do complexo QRS. Observa-se também prolongamento dos intervalos QT e PR. Há poucos efeitos adicionais sobre o sistema cardiovascular quando a procainamida é administrada por via oral. A infusão intravenosa causa diminuição da pressão arterial em função da vasodilatação periférica e da depressão miocárdica, provocando ocasionalmente confusão mental e alucinações por mediação central.

Absorção, destino e eliminação

Após administração oral a procainamida sofre absorção rápida e essencialmente completa, com as concentrações plasmáticas de pico sendo alcançadas em aproximadamente 90 minutos. Por administração intramuscular as concentrações plasmáticas máximas ocorrem dentro de 15 a 60 minutos. Por causa de sua curta meia-vida, a procainamida geralmente é administrada em preparação de liberação lenta.

O principal metabólito da procainamida, a N-acetilprocainamida (NAPA) também tem propriedades antiarrítmicas. Normalmente, cerca de 25% de uma dose administrada de procainamida é acetilada no fígado originando NAPA, porém os acetiladores rápidos ou os pacientes com doença renal convertem maior proporção do fármaco para esta forma. A NAPA tem meia-vida plasmática de 6 horas, sendo eliminada por via renal.

Efeitos adversos

De forma similar à quinidina, a procainamida pode promover taquicardia ventricular quando usada no tratamento de taquiarritmias atriais. Em altas doses ou em pacientes suscetíveis pode também desencadear outras arritmias ventriculares. Quando administrada por injeção intravenosa rápida, é comum a ocorrência de hipotensão.

Os efeitos adversos mais frequentes após administração oral são anorexia, náuseas e vômitos. Outros efeitos vistos mais raramente são diarreia, fraqueza, rubores, gosto amargo e manifestações centrais, como alucinações e depressão. Houve relatos de reações alérgicas; deve-se esperar manifestação de sensibilidade cruzada com procaína e outros derivados do ácido p-aminobenzóico. As reações alérgicas associadas à procainamida incluem *rashes*, febre, calafrios, neutropenia e agranulocitose. A reação com base imunológica mais marcante é uma síndrome similar ao lúpus eritematoso sistêmico. Os sintomas de lúpus ocorrem em 30% dos pacientes sob tratamento oral de longo prazo (mais frequentemente com os acetiladores lentos) e incluem artralgia, febre e ocasionalmente pleuropericardite, porém sem comprometimento renal. Anticorpos antinúcleo estão presentes em alta porcentagem de pacientes em tratamento com procainamida; entretanto, tem-se geralmente como certo que a suspensão do uso do fármaco é necessária apenas quando ocorrem sintomas lúpus-símile. A síndrome usualmente desaparece após a suspensão do uso do fármaco. A NAPA não está associada com essa síndrome.

Disopiramida

A disopiramida (Fig. 24-11) tem ações similares às da quinidina e da procainamida, embora não seja estruturalmente relacionada a esses agentes. Sua eficácia no tratamento de extrassístoles prematuras e de taquicardias de origem supraventricular e ventricular está sedimentada. O uso do fármaco hoje em dia é apenas ocasional.

Efeitos farmacológicos

De forma similar à quinidina, a disopiramida diminui a velocidade da despolarização diastólica (fase 4), particularmente em células marca-passo ectópicas; ela também diminui a velocidade de ascensão do potencial de ação (fase 0) nas fibras cardíacas e aumenta o PRE. A disopiramida tende a diminuir o automatismo e a velocidade de condução. Uma das diferenças entre a disopiramida e outros

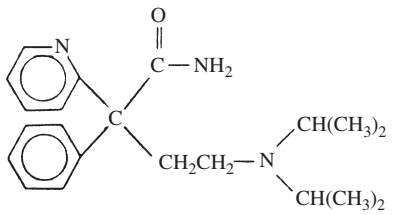


FIGURA **24-11** Fórmula estrutural da disopiramida.

agentes da classe IA é que o intervalo PR e o complexo QRS são menos afetados pela disopiramida; outra diferença é que a disopiramida tem maior probabilidade de deprimir a contratilidade cardíaca. A disopiramida também tem efeitos antimuscarínicos.

Absorção, destino e eliminação

A disopiramida é quase completamente absorvida em algumas horas após administração oral. Outras características farmacocinéticas estão listadas na Tabela 24-3.

Efeitos adversos

A maioria dos efeitos adversos da disopiramida são dose-dependentes e em grande parte decorrem de sua ação antimuscarínica. Os efeitos adversos incluem retenção urinária; secura de boca, nariz, garganta ou olhos; visão turva; constipação; náuseas e *rash* cutâneo. Episódios raros são psicose aguda, icterícia colestática, hipoglicemia e agranulocitose, porém estes desaparecem com a suspensão do uso do fármaco. Assim como com outros agentes antiarrítmicos da classe IA, a superdosagem pode causar vários tipos de arritmia. A disopiramida está contraindicada nos pacientes com cardiomiopatia ou com insuficiência cardíaca congestiva por causa do seu relativamente pronunciado efeito inotrópico negativo.

Lidocaína

A lidocaína vem sendo usada como anestésico local por mais de meio século. Diferentemente da procaína, ela também vem sendo usada há muito tempo como fármaco primário para interromper e prevenir certas arritmias ventriculares em situações de emergência. Para uma discussão adicional de suas características farmacológicas, ver Capítulo 16.

Efeitos farmacológicos

A lidocaína diminui o automatismo, porém é desprovida de atividade antimuscarínica. Embora a quinidina afete a atividade elétrica em todo o coração, a lidocaína influencia preferencialmente a função ventricular. A lidocaína age bloqueando os canais de Na^+, particularmente em seu estado inativado. Este efeito sobre os canais de Na^+ é rapidamente revertido, o que restringe seu efeito bloqueador uso-dependente a pacientes com frequências cardíacas altas. Dado que a lidocaína exerce efeito preferencial sobre canais de Na^+ no estado inativado, ela inibe preferencialmente o automatismo em tecido isquêmico onde ocorre despolarização da membrana ou um reforço na frequência de estimulação, como no sistema His-Purkinje (Tabela 24-2). A lidocaína reduz também as pós-despolarizações tardias observadas na toxicidade da digoxina. A lidocaína não reduz a velocidade de repolarização, porém pode, pelo contrário, acelerá-la. Ao contrário da ação da quinidina e da procainamida, a lidocaína tende a encurtar o PRE. O fármaco tem pouco efeito sobre a velocidade de condução e a fase 0.

A lidocaína é usualmente administrada por via intravenosa para o tratamento de ritmos ectópicos ventriculares. Como a lidocaína tem que ser administrada por via parenteral, ela está em grande parte restrita a situações de emergência em ambiente hospitalar. Seu uso está contraindicado nas arritmias supraventriculares pois é praticamente ineficaz nestas arritmias, além de poderem sobrevir frequências ventriculares excessivas.

Absorção, destino e eliminação

Como antiarrítmico, a lidocaína é em geral administrada por via intravenosa por injeção ou em infusão. Após administração intravenosa a concentração plasmática inicialmente diminui com rapidez, seguindo-se um declínio mais lento. Por esta razão, vários esquemas de doses de ataque são empregados para rapidamente atingir concentrações plasmáticas terapêuticas, após o que usam-se velocidades de perfusão constantes mais baixas. A administração é monitorada pela medida das concentrações plasmáticas e o paciente é observado atentamente quanto à possibilidade de efeitos adversos neurológicos. A α_1-glicoproteína ácida e a albumina contribuem para a ligação proteica plasmática. A lidocaína é metabolizada no fígado dando origem a vários metabólitos, entre os quais a N-etilglicina e a 2,6-xilidina, sendo esta última metabolizada em seguida a 4-hidroxi-2,6-xilidina e amplamente eliminada na urina. Pelo menos dois metabólitos intermediários têm atividade farmacológica: a glicinaxilidida e a monoetilglicinaxilidida.

Efeitos adversos

A lidocaína apresenta apenas efeitos mínimos no sistema nervoso autônomo. A pressão arterial não é reduzida pela lidocaína tanto quanto pela quinidina. Após doses agudas elevadas ou infusão prolongada, a lidocaína pode causar convulsões e depressão respiratória. (Estas reações ocorrem apenas raramente, entretanto, com as doses e vias de administração usadas em Odontologia.) Pode ocorrer parada cardíaca se a lidocaína for administrada a um paciente com bloqueio cardíaco preexistente.

Fenitoína

A fenitoína (difenil-hidantoína) tem sido usada desde 1938 para o tratamento da epilepsia tipo grande mal e outros distúrbios convulsivos. Embora tenha sido usada como fármaco antiarrítmico (classe IB), seu uso com este propósito atualmente é raro. Para uma discussão geral de suas características farmacológicas, ver Capítulo 14.

Mexiletina

A mexiletina é um fármaco antiarrítmico classe IB estruturalmente relacionado à lidocaína (Fig. 24-12), com propriedades eletrofisiológicas similares. A velocidade de condução no nó AV e no miocárdio ventricular comprometidos tem maior probabilidade de ser reduzida do que com a lidocaína. A mexiletina é usada primariamente para tratamento de arritmias ventriculares com risco de morte.

A mexiletina é bem absorvida após administração oral, mostrando-se útil pelas vias oral e intravenosa. A mexiletina é resistente a metabolismo hepático de primeira passagem, porém sofre metabolismo hepático subsequentemente. Os defeitos de condução SA e AV podem ser piorados pela mexiletina, o que limita a utilidade do fármaco em pacientes com estes problemas preexistentes. As reações adversas extracardíacas compreendem efeitos gastrintestinais (náuseas e vômitos) e neurológicos (tremor, diplopia, tontura, parestesias). Pode raramente haver ocorrência de hepatite ou agranulocitose.

Flecainida

Uma terceira categoria de antiarrítmicos tipo I (classe IC) é representada por fármacos que são de uso clínico mais recente que os fármacos das classes IA e IB. A flecainida (Fig. 24-13) pertence a esta classe (Tabela 24-1). A flecainida está indicada para tratamento de arritmias supraventriculares incapacitantes e de arritmias ventriculares sustentadas com risco de morte que não respondem a outras medicações.

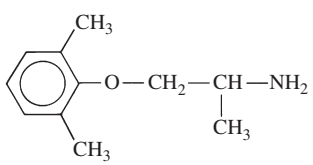


FIGURA **24-12** Fórmula estrutural da mexiletina.

Efeitos farmacológicos

Embora com alguma semelhança à lidocaína, a flecainida e os fármacos classe IC a ela relacionados deprimem significativamente a velocidade de condução por potente redução da condutância do Na^+ durante a fase 0 do potencial de ação. Este efeito é sentido em todo o coração, porém é especialmente proeminente no átrio e no sistema His-Purkinje. Ele é resultado da lenta associação e da dissociação do fármaco com canais de Na^+, especialmente os canais na configuração aberta. A recuperação do bloqueio dos canais de Na^+ é lenta.

A flecainida não reduz seletivamente a fase 0 em tecidos doentes, mas inibe a fase 0 mais ou menos uniformemente, tanto em tecidos comprometidos como sadios, e tende a ser eficaz sobre mecanismos de reentrada. A flecainida aumenta o PRE nos músculos atrial e ventricular e alarga o complexo QRS (como a quinidina). A flecainida reduz também a velocidade de condução no nó AV, porém em grau menor que no músculo ventricular (Fig. 24-8 e Tabela 24-2).

Absorção, destino e eliminação

A flecainida não é significativamente metabolizada na primeira passagem pelo fígado e apresenta uma boa biodisponibilidade após administração oral. Cerca de 75% de uma dose de flecainida é finalmente metabolizada a produtos inativos. A grande variedade de meias-vidas relatadas para este fármaco deriva parcialmente das variações geneticamente determinadas na velocidade do metabolismo hepático pelo citocromo CYP2D6. Como discutido no Capítulo 4, alguns indivíduos não possuem esta enzima. As potenciais diferenças resultantes na resposta do paciente exigem uma monitoração cuidadosa dos efeitos do fármaco.

Efeitos adversos

A toxicidade central é o efeito adverso mais comum. Podem ocorrer tontura, visão turva, tremores, parestesias e cefaleia. Houve relatos de náuseas e gosto metálico com a flecainida. Os resultados do Cardiac Arrhythmia Suppression Trial indicaram que a administração deste fármaco a pacientes com infarto do miocárdio recente aumentou em duas a três vezes a taxa de mortalidade nestes pacientes em comparação com os pacientes tratados com placebo. Suspeita-se de um efeito arritmogênico destes fármacos, a despeito de haverem suprimido as despolarizações ventriculares prematuras nesses pacientes. Os resultados do ensaio impuseram precauções com relação ao uso da flecainida e seu emprego após infarto do miocárdio. Preocupações similares existem com os outros fármacos da classe IC.

Propafenona

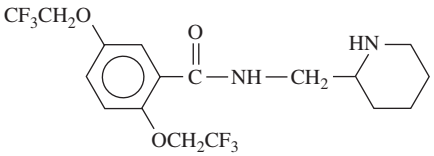
A propafenona é classificada como um antiarrítmico classe IC por causa de sua forte tendência para diminuir a velocidade máxima da repolarização e a velocidade de condução. O fármaco está indicado em arritmias ventriculares com risco de morte, sendo prescrito para a fibrilação atrial e para outros tipos de arritmias supraventriculares. A estrutura da propafenona aparece na Figura 24-13.

Efeitos farmacológicos

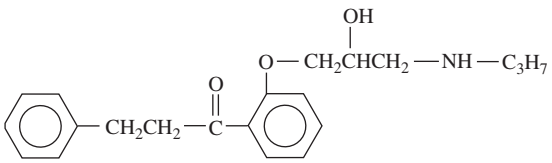
A propafenona exerce várias ações no coração. Além de bloquear canais de Na^+, ocorre bloqueio de canais de Ca^{2+} e efeitos bloqueadores sobre receptores β-adrenérgicos (Tabela 24-1). O fármaco reduz a inclinação da fase 0, prolonga os intervalos PR e QRS e suprime marca-passos ectópicos (Tabela 24-2). É possível a ocorrência de efeitos inotrópicos negativos, porém em geral apenas com doses altas.

Absorção, destino e eliminação

A propafenona é bem absorvida por via oral, porém aproximadamente 80% de uma dose administrada são destruídos na primeira passagem pelo fígado. A mesma predisposição genética para um metabolismo eficiente ou lento (pelo CYP2D6) do fármaco existe como para a flecainida, e a meia-vida pode estar prolongada nos pacientes metabolizadores lentos. Pelo menos um metabólito importante é farmacologicamente ativo.



Flecainida



Propafenona

FIGURA **24-13** Fórmulas estruturais da flecainida e da propafenona.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos compreendem tontura, visão turva, disgeusia e sintomas gastrintestinais. A toxicidade central parece ser mais provável nos metabolizadores lentos. Em indivíduos suscetíveis pode haver exacerbação da asma. Os sinais cardíacos indesejados incluem disfunção do nó SA, bloqueio do nó AV e piora da insuficiência cardíaca. O potencial arritmogênico do fármaco deve ser levado em consideração à luz dos problemas documentados para outros agentes da classe IC. As interações envolvendo a propafenona e outros fármacos tem como base a competição pelo metabolismo em nível de CYP2D6. A propafenona pode aumentar o efeito anticoagulante da varfarina quando esta é administrada concomitantemente.

Moricizina

A moricizina se assemelha mais aos antiarrítmicos da classe IC, porém às vezes é classificada como de sua própria categoria particular. A estrutura da moricizina é mostrada na Figura 24-14. Este fármaco é usado no tratamento de arritmias ventriculares com risco de morte.

A moricizina reduz o automatismo alterando o potencial limiar; é eficaz contra focos ectópicos sem exercer inotropismo negativo significativo, e também na redução das pós-despolarizações. Estas ações assemelham-se às da lidocaína. A inclinação da fase 0 é reduzida, com aumento no intervalo PR e no QRS, como ocorre com a quinidina. A reentrada no nó AV é inibida. A despeito de a moricizina ser um fenotiazínico, seu efeito psicotrópico é discreto.

A moricizina é bem absorvida por via oral; entretanto, 60% a 70% do fármaco são metabolizados no fígado antes de alcançar a circulação sistêmica. O fármaco origina múltiplos metabólitos; um deles retém atividade farmacológica. Tontura, náuseas e vômitos são efeitos adversos comuns do tratamento. Em aproximadamente 4% dos pacientes em tratamento de arritmias ventriculares ocorrem depressão do nó SA, bloqueio AV e outros efeitos arritmogênicos.

Fármacos Bloqueadores de Receptores β-Adrenérgicos

Desde a introdução do propranolol em 1968 para uso clínico nos Estados Unidos, uma série de agentes β-bloqueadores foi apro-

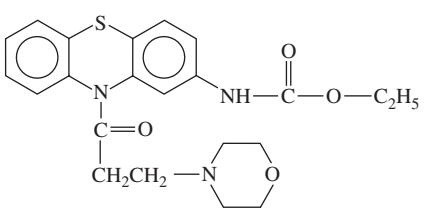


FIGURA **24-14** Fórmula estrutural da moricizina.

vada. (Os antagonistas β-adrenérgicos são discutidos nos Capítulos 7, 26 e 28). Três bloqueadores β-adrenérgicos — propranolol, metoprolol e esmolol — são os fármacos antiarrítmicos primários da classe II (Tabela 24-1). O sotalol, um quarto fármaco com capacidade β-bloqueadora, é discutido com os fármacos da classe III. O propranolol é revisado aqui como o agente protótipo; as características especiais dos outros β-bloqueadores também são mencionadas.

Efeitos farmacológicos

O propranolol, o protótipo de antiarrítmico tipo II, tem dois tipos de efeitos sobre o coração: efeitos indiretos em consequência do bloqueio dos receptores β-adrenérgicos, e efeitos "estabilizadores de membrana" similares aos da quinidina. O propranolol diminui o automatismo e a velocidade de condução, e aumenta a refratariedade. Os maiores efeitos do fármaco são sobre o automatismo do nó SA, a refratariedade do nó AV e (talvez) o automatismo His-Purkinje (Fig. 24-8 e Tabela 24-2).

A ativação do sistema nervoso simpático levando à estimulação de receptores β aumenta o automatismo por aumento da inclinação da despolarização fase 4, acelera a velocidade de condução e encurta o PRE (especialmente no nó AV). Pelo bloqueio dos receptores β, no momento da administração o propranolol pode produzir efeitos opostos proporcionais à estimulação simpática para o coração. Além de diminuir o automatismo do nó SA (e de diminuir a frequência cardíaca), o propranolol reduz de modo variável o automatismo e a velocidade de condução nos átrios, no nó AV, no sistema His-Purkinje e nos ventrículos. Uma manifestação especialmente importante do bloqueio é o aumento do período refratário do nó AV. As ações diretas do propranolol compreendem diminuição da inclinação da despolarização fase 0 e fase 4, e prolongamento do PRE. Com exceção do sotalol, os β-bloqueadores não afetam a repolarização de forma apreciável.

A principal indicação antiarrítmica do propranolol está no tratamento das taquiarritmias supraventriculares em que o principal objetivo clínico é a proteção dos ventrículos (pela interferência com a transmissão AV). O propranolol também é útil na supressão da taquicardia supraventricular paroxística e no tratamento de pós-despolarizações e outras arritmias ventriculares nas quais haja participação de estimulação catecolaminérgica. Entretanto, a maioria das arritmias ventriculares responde apenas a doses muito elevadas. Dado que o propranolol reduz a relação entre demanda e oferta de oxigênio, as arritmias causadas pela isquemia miocárdica podem ser também aliviadas. Embora o propranolol seja eficaz no tratamento das arritmias cardíacas induzidas por glicosídeos cardíacos, a fenitoína e a lidocaína são mais úteis, especialmente se a condução AV estiver comprometida, pois o propranolol tende a exacerbar o bloqueio AV induzido pelos digitálicos. Demonstrou-se que os β-bloqueadores reduzem a incidência de ataques cardíacos e morte em pacientes com infarto do miocárdio prévio. O mecanismo não está estabelecido, porém pode relacionar-se a uma ação antiarrítmica.

Absorção, destino e eliminação

O propranolol é prontamente absorvido após administração oral, porém mais de dois terços do fármaco são destruídos na primeira passagem pelo fígado. As concentrações plasmáticas de pico são alcançadas em 1 a 2 horas. A velocidade do metabolismo do propranolol, que envolve o CYP2D6, apresenta considerável variação individual, de modo que a concentração plasmática pode diferir marcantemente com o tratamento de longo prazo. O propranolol é metabolizado por hidroxilação, desaminação e conjugação com glicuronídeo.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos importantes do propranolol podem ser explicados pelo seu antagonismo de receptores β-adrenérgicos. A frequência cardíaca e a contratilidade miocárdica são reduzidas durante o tratamento, pelo menos inicialmente. Os efeitos adversos cardíacos mais graves são insuficiência cardíaca congestiva e bloqueio AV; entretanto, com doses elevadas podem ocorrer grave bradicardia ou assistolia. A suspensão súbita do fármaco em pacientes propensos a angina de peito pode provocar crises de angina ou infarto do miocárdio. A broncoconstrição é um efeito adverso previsível e pode ser significativa em indivíduos suscetíveis, como os asmáticos. O propranolol inibe os efeitos glicogenolíticos e lipolíticos das catecolaminas endógenas liberadas em resposta à hipoglicemia e complica o tratamento de pacientes diabéticos.

Bloqueadores β_1-seletivos

O acebutolol difere do propranolol por ser seletivo para o receptor β_1-adrenérgico (cardiosseletivo). Suas características farmacológicas são revistas no Capítulo 7. O esmolol é um bloqueador β_1-seletivo de ação muito curta que é metabolizado por esterases plasmáticas; é usado por via intravenosa para bloqueio de curto prazo do receptor β-adrenérgico. Os feitos adversos destes fármacos assemelham-se aos efeitos adversos do propranolol. A despeito de sua seletividade para receptores β_1-adrenérgicos, o metoprolol, o esmolol e outros β-bloqueadores devem ser evitados em pacientes asmáticos, se possível.

Sotalol

Trata-se de um fármaco bloqueador β-adrenérgico com propriedades e classificação de um fármaco classe III. Além de sua atividade bloqueadora β-adrenérgica, este agente aumenta o PRE. Ainda não está determinada a importância relativa de suas propriedades β-bloqueadoras e de seus efeitos antiarrítmicos classe III. O sotalol é bem absorvido por via oral, com uma biodisponibilidade de quase 100%. O sotalol é útil em arritmias supraventriculares como a fibrilação atrial[12] e em certos casos de taquicardia ventricular. Demonstrou-se sua eficácia na prevenção de recorrências de taquiarritmias ventriculares.

Bretílio

O tosilato de bretílio é classificado como um antiarrítmico classe III em função de suas ações aumentando o PRE e retardando a despolarização, sem muito efeito sobre a velocidade de condução. O mecanismo envolve bloqueio da condutância ao K^+, causando retardo da fase 3 do potencial de ação. O bretílio foi originalmente desenvolvido nos anos 1950 como fármaco anti-hipertensivo, porém foi aprovado nos Estados Unidos em 1978 para o tratamento de arritmias ventriculares. Seu perfil farmacológico é complexo; alguns aspectos são ainda incompletamente compreendidos.

Efeitos farmacológicos

O bretílio interfere com o controle simpático do coração e exerce influência direta sobre a função cardíaca. Dado causar prolongada inibição da liberação de norepinefrina das terminações nervosas simpáticas, o bretílio é classificado como um bloqueador de neurônios adrenérgicos. Inicialmente estimula também o efluxo de norepinefrina e tende a exercer um bloqueio imipramina-símile sobre a captura neuronal de catecolaminas. Em conjunto, estas influências na função simpática tornam difícil predizer o efeito do fármaco em qualquer paciente em particular, especialmente na fase inicial do tratamento.

O efeito do bretílio nos tecidos supraventriculares é em sua maior parte indireto. Depois de uma liberação inicial de catecolaminas, o fármaco diminui as influências simpáticas, reduzindo o automatismo do nó SA (Tabela 24-1). O PRE no nó AV também está aumentado após a estimulação inicial. Embora as arritmias atriais frequentemente não respondam ao fármaco, o fato de o bretílio aumentar significativamente o PRE no sistema His-Purkinje e no miocárdio ventricular apoia o achado de que o fármaco é útil no tratamento de arritmias ventriculares, incluindo seu uso prévio como coadjuvante no tratamento da fibrilação ventricular. A redução causada pelo fármaco das diferenças entre os períodos refratários e as DPAs, tanto no miocárdio doente como normal, contribui adicionalmente para diminuição da probabilidade de arritmias reentrantes.

Absorção, destino e eliminação

O bretílio pode ser administrado por via oral, intramuscular ou intravenosa. Entretanto, sua absorção no trato gastrintestinal é imprevisível, como seria de esperar de sua estrutura de amônio quaternário.

Efeitos adversos

Na maioria dos casos, os efeitos adversos do bretílio podem ser explicados por suas ações de bloqueio adrenérgico. Em virtude de sua tendência a produzir hipotensão (para a qual pode desenvolver-se tolerância), o bretílio é reservado para uso em taquiarritmias ventriculares que não respondem a outras medidas terapêuticas. Podem ocorrer náuseas e vômitos mesmo com o uso intravenoso, especialmente quando injetado rapidamente. Em 25% dos pacientes sob tratamento de longo prazo por via oral podem ocorrer dor e intumescimento da glândula parótida, porém com o uso parenteral esse efeito aparentemente não ocorre. A liberação inicial de catecolaminas induzida pelo bretílio pode associar-se a hipertensão ou arritmias. Outras reações adversas incluem diplopia, rubor facial, fraqueza e congestão nasal. As ações do bretílio sobre terminais nervosos adrenérgicos podem ser bloqueadas por antidepressivos tricíclicos, que impedem o acesso do bretílio à terminação nervosa.

Amiodarona

Trata-se de um derivado benzofurânico semelhante ao hormônio tireoideo (Fig. 24-15), originalmente introduzido na Europa como vasodilatador coronariano para o tratamento da angina de peito. Na atualidade é usada amplamente para várias arritmias agudas e crônicas.

Efeitos farmacológicos

A principal ação da amiodarona é o aumento do PRE com redução da velocidade de repolarização, pelo menos em parte por bloqueio de canais de K^+ (Tabela 24-1). Ocorre diminuição da velocidade de repolarização no sistema His-Purkinje e no miocárdio ventricular e atrial (Fig. 24-8). Embora o bloqueio de canais de K^+ seja um importante mecanismo de ação, não é provável que a amiodarona cause *torsades de pointes* como os fármacos cujo mecanismo de ação está amplamente limitado ao bloqueio de tais canais (bloqueadores "puros" do canal Kr). Além do bloqueio de canais de K^+, a amiodarona bloqueia canais de Na^+ e de Ca^{2+}. A inibição destes últimos provavelmente evita grande parte das correntes despolarizantes de entrada que podem desencadear pós-despolarizações precoces e *torsades de pointes*.

A amiodarona diminui o automatismo do nó SA e de marca-passos ectópicos, porém tem pouco efeito sobre o automatismo em outras regiões do coração. A velocidade de condução do nó AV apresenta-se reduzida em consequência do bloqueio dos canais de Na^+ e de Ca^{2+} (Tabela 24-1), e o PRE do nó AV aumenta. Ocorre também redução da velocidade de condução no sistema His-Purkinje e no músculo ventricular, e o limiar para fibrilação ventricular aumenta.

A amiodarona tem um metabólito ativo, a desetilamiodarona, que contribui para o efeito antiarrítmico. Este metabólito liga-se a receptores do hormônio tireoidiano, inibindo a expressão gênica induzida pelo hormônio.[3] Entre os genes normalmente induzidos pelo hormônio tireoidiano, vários colaboram para a síntese de certos canais de K^+. Este achado é consistente com o fato de que os efeitos da amiodarona sobre canais de K^+ são geralmente tardios em comparação com seus efeitos sobre canais de Na^+ e de Ca^{2+}. O tratamento de longo prazo com amiodarona gera mais provavelmente um efeito antiarrítmico classe III (bloqueio de canais de K^+), em grande parte pela redução do número de canais Kr. O tratamento em curto prazo limita-se mais provavelmente aos efeitos sobre canais de Na^+ e Ca^{2+} e sobre receptores β-adrenérgicos. Os efeitos cardíacos resultantes parecem ser diferentes dos efeitos do tratamento de longo prazo e evitam muitos dos efeitos adversos vistos com a administração prolongada, como fibrose pulmonar e hipotireoidismo. A amiodarona é um vasodilatador, inibindo não competitivamente o efeito vascular das catecolaminas. Os efeitos cardíacos das catecolaminas são igualmente inibidos e a resistência coronariana diminui, resultando em aumento do fluxo sanguíneo coronariano.

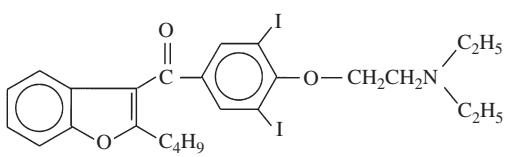


FIGURA **24-15** Fórmula estrutural da amiodarona.

A amiodarona é usada no tratamento de vários tipos de arritmias, inclusive extrassístoles, taquicardia e fibrilação ventriculares. Ela também é eficaz em algumas arritmias atriais, incluindo a fibrilação e o *flutter* atriais, nos quais pode exercer efeitos exclusivos sobre as alterações de remodelação adversa dos átrios, que se admite serem parcialmente responsáveis pela gênese da fibrilação atrial.

Absorção, destino e eliminação

Quando administrada por via oral, a biodisponibilidade da amiodarona é baixa (20% a 50%). A amiodarona também é administrada por via intravenosa. Como fármaco altamente lipofílico, a amiodarona é sequestrada nos tecidos, originando um volume de distribuição de aproximadamente 60 L/kg. Apresenta alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas. Dado que o fármaco normalmente consumiria semanas para alcançar a concentração de equilíbrio após o início do tratamento, é rotineiro o uso de doses de ataque. A amiodarona é extensamente metabolizada no fígado, tendo-se identificado um derivado desetilado com propriedades antiarrítmicas, como indicado anteriormente. Quando o uso do fármaco é suspenso, as concentrações teciduais diminuem apenas gradualmente, à medida que o fármaco é eliminado. As determinações plasmáticas da amiodarona podem não refletir as concentrações teciduais.

Efeitos adversos

Pode ocorrer parada sinusal se a amiodarona for administrada juntamente com fármacos bloqueadores β-adrenérgicos ou outros antiarrítmicos, podendo haver exacerbação de anormalidades de condução no nó AV. Como a amiodarona tem propriedades inotrópicas negativas, seu uso pode estar associado com diminuição na função cardíaca. Algumas arritmias preexistentes podem ser pioradas pelo fármaco.

As reações extracardíacas são comuns e ocasionalmente encerram risco de morte. As principais preocupações são fibrose pulmonar e pneumonite, que podem tornar-se clinicamente evidentes em porcentagem significativa dos pacientes sob uso prolongado e podem ser fatais. A amiodarona também causa comumente distúrbios centrais (ataxia, tontura), fotossensibilidade e disfunção hepática, como indicado por um aumento das enzimas hepáticas no sangue. A pele pode adquirir um tom azul-acinzentado. É comum a ocorrência de microdepósitos na córnea, porém usualmente não interferem com a visão e desaparecem com a suspensão do fármaco. Relataram-se alterações na função tireoidiana (hipertireoidismo e especialmente hipotireoidismo), possivelmente relacionadas aos fatos já mencionados de que a amiodarona se assemelha ao hormônio tireoideo e interfere com suas ações. A amiodarona pode reduzir a ação do hormônio tireoidiano ligando-se ao seu receptor e bloqueando os efeitos celulares. Mostrou-se também que a amiodarona pode inibir a ação do hormônio estimulante da tireoide, o que também contribuiria para o efeito hipotireoideo da amiodarona. Finalmente, este fármaco inibe a conversão de tiroxina a tri-iodotironina em tecidos periféricos e causa acúmulo de tri-iodotironina reversa (Cap. 34).

Ibutilida e Dofetilida

A ibutilida é classificada como fármaco de classe III porque ela retarda a repolarização. Este fármaco bloqueia os canais Kr, porém, de forma mais importante, causa a abertura de canais de Ca^{2+}, o que promove influxo de Na^+ através dos canais lentos, estendendo a fase 2 do potencial de ação. O fármaco é administrado por via intravenosa para controle de fibrilação atrial e *flutter* atrial. Ele pode ser usado para converter estas arritmias rapidamente ao ritmo sinusal normal. Um efeito adverso são *torsades de pointes*.

A dofetilida é um fármaco classe III "puro", que atua bloqueando seletivamente o canal Kr. É empregada para a conversão aguda da fibrilação atrial e do *flutter* atrial e para a manutenção

de curto prazo. A dofetilida está disponível para uso intravenoso e oral. De forma previsível, um efeito adverso característico são as *torsades de pointes* em resposta ao prolongado intervalo QT induzido pelo fármaco. As estruturas da ibutilida e da dofetilida aparecem na Figura 24-16.

Bloqueadores de Canais de Ca^{2+}

Os bloqueadores de canais de Ca^{2+}, representados pelo verapamil, diltiazem e nifedipina, são usados para o tratamento de certas doenças cardiovasculares. O verapamil e o diltiazem são prescritos primariamente por seus efeitos antianginosos (Cap. 26) e antiarrítmicos. A nifedipina, que tem um efeito mais pronunciado na musculatura lisa vascular, é um importante fármaco anti-hipertensivo (Cap. 28), não sendo usada como antiarrítmico. Em cada caso, os fármacos não são seletivos para canais de Ca^{2+} operados por receptor, mas sim para os canais dependentes de potencial. Os canais de Ca^{2+} dependentes de potencial são de pelo menos três tipos: L, N e T. Estes canais distinguem-se por suas propriedades elétricas e pela localização anatômica. Os canais L (de longa duração) são inibidos seletivamente por estes fármacos. O fato de estes serem os canais de Ca^{2+} predominantes no coração e na musculatura lisa vascular é consistente com os efeitos principais dos bloqueadores de canais de Ca^{2+} nestes territórios. Os canais N (neuronais) e T (transitórios) não são significativamente afetados por estes bloqueadores de canal, embora os canais tipo T tenham papel na fase 2 dos potenciais de ação no coração (Fig. 24-3).

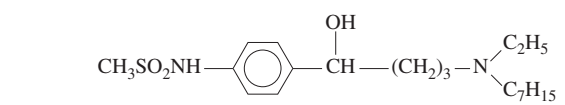
Estes fármacos interferem com a corrente lenta de entrada nas células marca-passo, acarretando redução da velocidade da despolarização fase 4 e diminuição do automatismo no nó SA e no nó AV. O principal efeito cardíaco direto é redução da velocidade de condução e aumento do período refratário do nó AV (Fig. 24-8). O verapamil e o diltiazem são úteis no tratamento de arritmias supraventriculares e têm sido usados com sucesso para cessar crises de taquicardia atrial paroxística que não respondem à estimulação vagal. Estes agentes apresentam efeito inotrópico negativo, o qual raramente ocorre com a nifedipina, pois esta última é um vasodilatador periférico mais potente e os efeitos cardíacos reflexos tendem a superar quaisquer ações diretas que exerça sobre o coração. Outros aspectos das características farmacológicas dos bloqueadores de canais de Ca^{2+} são discutidos nos Capítulos 26 e 28.

Adenosina

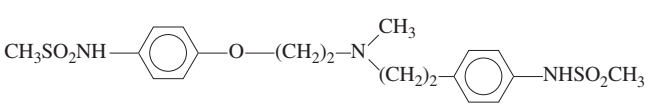
O nucleosídeo purínico endógeno adenosina está aprovado para cessação de crises de taquicardia supraventricular paroxística. Ela não se enquadra no perfil de qualquer outro antiarrítmico. A estrutura da adenosina é mostrada na Figura 24-17.

Efeitos farmacológicos

A adenosina estimula o receptor A_1 da adenosina. Este receptor está ligado à forma G_i da proteína G, a qual, quando ativada, aumenta a condutância ao K^+ e diminui a atividade de canais de Ca^{2+}, causando hiperpolarização.[1] A adenosina pode também reduzir a liberação de norepinefrina das terminações nervosas. O efeito resultante no coração é redução do automatismo do nó SA e das fibras de Purkinje e diminuição da velocidade de condução



Ibutilida



Dofetilida

FIGURA **24-16** Fórmulas estruturais da ibutilida e da dofetilida.

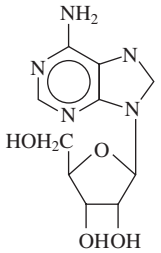


FIGURA **24-17** Fórmula estrutural da adenosina.

no nó AV (Fig. 24-8 e Tabela 24-2). O fármaco é útil no tratamento em curto prazo da taquicardia ventricular envolvendo reentrada com frequência ventricular rápida. A adenosina adicionalmente dilata os vasos coronarianos e reduz a contratilidade. Os agonistas seletivos de receptores da adenosina são promissores para desenvolvimento de futuros fármacos.

Efeitos adversos

A adenosina deve ser injetada por via intravenosa em bolo por causa de sua meia-vida plasmática extremamente curta. A adenosina é rapidamente transportada para os tecidos, seguida de incorporação nas vias biossintéticas das purinas. Muitos pacientes apresentam rubores transitórios e dispneia com o fármaco. Imediatamente após a injeção podem ocorrer também arritmias, incluindo bloqueio cardíaco e parada cardíaca. Por causa da rápida captação do fármaco, entretanto, as respostas terapêuticas e adversas são normalmente de curta duração.

Digoxina

A digoxina é usada no tratamento de certas arritmias supraventriculares. Seu uso é discutido no Capítulo 25.

Magnésio

O sulfato de magnésio é usado por via intravenosa para controlar as *torsades de pointes* induzidas por fármacos; pode ser eficaz mesmo na ausência de hipomagnesemia.[2]

Indicações para os Fármacos Antiarrítmicos

A Tabela 24-4 apresenta as indicações gerais dos vários agentes discutidos neste capítulo no tratamento de algumas das arritmias mais comuns, sem entretanto ter a intenção de ser uma lista completa das aplicações desses agentes. Os fármacos administrados por via oral são em geral usados para evitar a recorrência das arritmias, ao passo que os fármacos administrados por via parenteral são usualmente empregados para tratamento de problemas agudos.

Interações Medicamentosas

Os fármacos antiarrítmicos podem participar de uma ampla variedade de interações medicamentosas. Como a margem de segurança destes fármacos como grupo é estreita, interações clinicamente significativas podem desenvolver-se sempre que a atividade ou a concentração plasmática de um agente antiarrítmico for alterada. A discussão seguinte oferece uma lista ilustrativa, porém não exaustiva das interações envolvendo estes fármacos.

A quinidina pode interagir com os seguintes fármacos para causar o resultado indicado: com outros antiarrítmicos de classe I e com fenotiazínicos, efeitos cardíacos aditivos (a quinidina também aumenta as concentrações plasmáticas da flecainida e da propafenona); com a digoxina e outros glicosídeos digitálicos, aumento das concentrações plasmáticas do glicosídeo cardíaco; com a rifampicina e outros indutores de enzimas hepáticas, diminuição das concentrações plasmáticas de quinidina; com a cimetidina e outros inibidores de enzimas hepáticas, aumento das concentrações de quinidina; com anticoagulantes orais, aumento da probabilidade de hemorragias; com fármacos bloqueadores neuromusculares, aumento do bloqueio neuromuscular; com antiácidos sistêmicos que aumentam o pH urinário, redução da eliminação urinária de quinidina; e com vasodilatadores (p. ex., nitroglicerina), hipoten-

TABELA **24-4**

Indicações para Fármacos Antiarrítmicos Representativos

FÁRMACO	INDICAÇÕES*	
	SUPRAVENTRICULARES	**VENTRICULARES**
Adenosina	TSVP	
Amiodarona	F/FA, CAP, TSVP	AV aguda, FV, TVPQN
β-Bloqueadores	TSVP, F/FA	TVPQN
Bretílio		FV
Dofetilida	F/FA	
Flecainida	FAP (prevenção), TSVP	AV (prevenção do risco de morte)
Ibutilida	F/FA	
Lidocaína		AV aguda, AVD, TVPQN
Sulfato de magnésio	F/FA	TVPQL
Procainamida	F/FA	TVPQN, AV (com risco de morte)
Propafenona	TSVP, F/FA	TV (sustentada e com risco de morte)
Quinidina	F/FA, TSVP (prevenção)	
Verapamil	AF/F, PSVT (prevenção)	

* A adequação de tratamento farmacológico ou não farmacológico frequentemente depende das circunstâncias. O tratamento farmacológico é usualmente mais eficaz na fibrilação atrial de origem recente do que na crônica. O tratamento de manutenção na fibrilação atrial em geral difere das estratégias de conversão da fibrilação atrial para ritmo sinusal normal.

F/FA, *Flutter*/fibrilação atrial; *AVD*, arritmias ventriculares induzidas pelo digital; *CAP*, contrações atriais prematuras; *FAP*, fibrilação/*flutter* atrial paroxística; *TSVP*, taquicardia supraventricular paroxística; *TVPQL*, taquicardia ventricular polimórfica com intervalo QT longo; *TVPQN*, taquicardia ventricular polimórfica com intervalo QT normal; *AV*, arritmias ventriculares; *FV*, prevenção da fibrilação ventricular; *TV*, taquicardia ventricular.

são. Muitas destas interações resultam da capacidade da quinidina em inibir a atividade do CYP2D6.

A quinidina, a procainamida e a disopiramida têm propriedades antimuscarínicas (ou antivagais) e apresentam efeitos aditivos com outros fármacos antimuscarínicos. Fármacos que tornam mais lenta a condução AV, como os fármacos bloqueadores β-adrenérgicos e a amiodarona, podem exacerbar os efeitos sobre a condução AV dos fármacos com ações similares, levando possivelmente a bradicardia e bloqueio cardíaco. Fármacos que possuem efeitos inotrópicos negativos (p. ex., fármacos da classe IA, bloqueadores de canais de Ca^{2+} e β-bloqueadores) podem precipitar insuficiência cardíaca, especialmente em presença de outros agentes inotrópicos negativos. O propranolol e fármacos correlatos impedem a taquicardia normalmente provocada por fármacos hipoglicemiantes.

O metabolismo da flecainida e da propafenona é catabolizado pelo CYP2D6 no fígado. Os fármacos que compartilham esta mesma via metabólica aumentam a meia-vida de eliminação uns dos outros. A cimetidina e a eritromicina podem aumentar as concentrações plasmáticas de flecainida e de propafenona. O propranolol e a cimetidina reduzem a depuração plasmática da lidocaína, enquanto a indução de enzimas microssômicas hepáticas pelo fenobarbital a aumenta.

A amiodarona aumenta os efeitos da varfarina e as concentrações de quinidina, procainamida e flecainida. Pode haver mais de um mecanismo responsável por estas interações. Além de seus efeitos sobre o metabolismo, a amiodarona pode reduzir a depuração renal desses fármacos, por inibição da função de transporte da glicoproteína P no rim.[16] Houve relatos de que o verapamil, a propafenona, a amiodarona e a flecainida (e a quinidina) aumentam as concentrações plasmáticas de digoxina. Estas interações podem também envolver a glicoproteína P.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Desde que estejam sob controle adequado, o manuseio de pacientes sob tratamento de longo prazo com fármacos antiarrítmicos usualmente não constitui problema para o dentista. Como alguns agentes antiarrítmicos podem deprimir a função cardiovascular, existe potencial para um aumento da incidência de hipotensão ortostática e para síncope hipotensiva. Há também maior probabilidade para desenvolvimento de arritmias em um paciente com histórico prévio de arritmias que esteja sendo submetido a um tratamento estressante. O dentista pode desejar uma consulta com o cardiologista do paciente com relação ao uso de epinefrina ou de outros vasoconstritores adrenérgicos em pacientes com história significativa de arritmia.

Como descrito no Capítulo 7, a combinação de epinefrina e propranolol pode levar a reações hipertensivas. Em função de suas atividades antimuscarínicas (ou antivagais), a quinidina, a disopiramida e a procainamida interagem aditivamente com os antissialagogos antimuscarínicos. Esta combinação pode resultar em aumento dos efeitos antimuscarínicos adversos. O bloqueio das reações de desalquilação pelo CYP2D6 efetuado pela quini-

TABELA **24-5**

Efeitos Adversos Únicos e Típicos de Fármacos Antiarrítmicos Representativos

FÁRMACO	EFEITO(S) ADVERSO(S)
Adenosina	Rubores, asma, dispneia, parada do nó AV, bloqueio do nó AV
Amiodarona	Fibrose pulmonar, anormalidades tireóideas, mudança da coloração da pele, depósitos na córnea, neuropatia periférica
Bloqueadores de canais de cálcio	Rubores, defeitos de condução no nó AV, redução da contratilidade do coração, bradicardia
Flecainida	Risco cardíaco se tiver havido infarto do miocárdio recente
Lidocaína	Convulsões
Procainamida	Alterações mentais, *torsades de pointes*, lúpus
Propranolol	Defeitos de condução no nó AV, broncoconstrição em asmáticos, bradicardia
Quinidina	Cinchonismo, hipotensão, *torsades de pointes*

AV, Atrioventricular; *SA*, sinoatrial.

FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Adenosina	Adenocard
Amiodarona	Ancoron, Atlansil, Cor Mio, outros
Acebutolol[i]	—
Bretílio[i]	—
Diltiazem	Cardizem, Diltipress, outros
Disopiramida[i]	—
Dofetilida[i]	—
Esmolol	Brevibloc
Flecainida[i]	—
Ibutilida[i]	—
Lidocaína	Xylocaína
Sulfato de magnésio	Magnoston
Mexiletina	Mexitil
Moricizina[i]	—
Procainamida[i]	—
Propafenona	Ritmonorm
Propranolol	Inderal, Propacor, Rebaten, outros
Quinidina	Quincardine
Sotalol	Sotacor, Sotahexal
Verapamil	Cordilat, Dilacoron, Veraval, outros

[i]Não disponível no Brasil atualmente.

dina pode limitar a eficácia de certos analgésicos opioides orais, especialmente da codeína, que são convertidos no fígado a metabólitos altamente ativos (p. ex., codeína, que é metabolizada a morfina). A amiodarona e a propafenona também inibem a CYP2D6, o que poderia ser a base para uma redução do efeito analgésico da codeína. Entretanto, não foram relatadas interações entre estes dois fármacos e a codeína. O efeito aditivo da lidocaína (quando usada como antiarrítmico) com todos os anestésicos locais é de especial importância para o dentista.

O dentista deve estar ciente das manifestações de reações adversas dos fármacos que ocorrem na cavidade oral. A quinidina foi associada com trombocitopenia em alguns poucos casos. Esta reação pode levar a hemorragias orais e a petéquias. O bloqueio de receptores β-adrenérgicos está associado com alteração do perfil de proteínas salivares. As implicações deste efeito sobre a saúde oral não foram inteiramente determinadas. A Tabela 24-5 lista alguns efeitos adversos de fármacos antiarrítmicos representativos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bigger JT, Breithardt G, Brown AM, et al: The Sicilian gambit: a new approach to the classification of antiarrhythmic drugs based on their actions on arrhythmogenic mechanisms. Task Force of the Working Group on Arrhythmias of the European Society of Cardiology, *Circulation* 84:1831-1851, 1991.
2. Drugs for cardiac arrhythmias, Treatment guidelines, *Med Lett Drugs Ther* 5:51-58, 2007.
3. Drvota V, Blange I, Häggblad J, et al: Desethylamiodarone prolongation of cardiac repolarization is dependent on gene expression: a novel antiarrhythmic mechanism, *J Cardiovasc Pharmacol* 32:654-661, 1998.
4. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, et al: CAST investigators: Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The cardiac arrhythmia suppression trial, *N Engl J Med* 324:781-788, 1991.
5. Goldstein RN, Stambler BS: New antiarrhythmic drugs for prevention of atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*, 48:193-208, 2005.
6. Lee KS, Lee EW: Ionic mechanism of ibutilide in human atrium: evidence for a drug-induced Na^+ current through a nifedipine inhibited inward channel, *J Pharmacol Exp Ther* 286:9-22, 1998.
7. Lombardi F, Terranova P: Pharmacological treatment of atrial fibrillation: mechanisms of action and efficacy of class III drugs, *Curr Med Chem* 13:1635-1653, 2006.
8. McClellan KJ, Markham A: Dofetilide: a review of its use in atrial fibrillation and atrial flutter, *Drugs* 58:1043-1059, 1999.
9. Pitsiavas V, Smerdely P, Boyages SC: Amiodarone compared with iodine exhibits a potent and persistent inhibitory effect on TSH-stimulated cAMP production in vitro: a possible mechanism to explain amiodarone-induced hypothyroidism, *Eur J Endocrinol* 140:241-249, 1999.
10. Roden DM: Drug-induce prolongation of the QT interval, *N Engl J Med* 350:1013-1022, 2004.
11. Shinagawa K, Shiroshita-Takeshita A, Schram G, et al: Effects of antiarrhythmic drugs on fibrillation in the remodeled atrium: insights into the mechanism of the superior efficacy of amiodarone, *Circulation* 107:1440-1446, 2003.
12. Singh BN, Singh, SN, Reda DJ, et al: for the Sotalol Amiodarone Atrial Fibrillation Efficacy Trial (SAFE-T) investigators: Amiodarone versus sotalol for atrial fibrillation, *N Engl J Med* 352:1861-1872, 2005.
13. Tomargo J, Caballero R, Gómez R, et al: Pharmacology of cardiac potassium channels, *Cardiovasc Res* 62:9-33, 2004.
14. Vaughan EM, Williams DM: Classification of antidysrhythmic drugs, *Pharmacol Ther [B]* 1:115-138, 1975.
15. Wenckebach KF, Winterberg H, editors: *Die unregelmässige herztätigkeit*, Leipzig, 1927, W Engelmann.
16. Yamreudeewong W, DeBisschop M, Martin LG, et al: Potentially significant drug interactions of class III antiarrythmic drugs, *Drug Saf* 26:421-438, 2003.

BIBLIOGRAFIA

Darbar D, Roden DM: Future of antiarrythmic drugs, *Curr Opin Cardiol* 21:361-367, 2006

Fogoros RN: Antiarrhythmic drugs: a practical guide, ed 2, Malden, Mass, 2007, Blackwell.

Kass RS, Clancy CE, editors: Basis and treatment of cardiac arrhythmias. In *Handbook of experimental pharmacology*, Berlin, 2006, Springer.

CAPÍTULO 25

Fármacos Utilizados no Tratamento da Insuficiência Cardíaca

FRANK J. DOWD

A insuficiência cardíaca é caracterizada pela diminuição da capacidade do coração de bombear volumes adequados de sangue. Além das alterações no coração, ocorrem também múltiplos mecanismos adaptativos, que constituem alvos para terapia farmacológica. O grau de severidade da insuficiência cardíaca frequentemente é estimado de acordo com a classificação da New York Heart Association (NYHA), podendo ser desde classe I, em que a insuficiência manifesta-se apenas durante a realização de exercícios mais intensos, até classe IV, na qual os sinais de insuficiência cardíaca são observados durante o repouso. Outras estratégias disponíveis para o tratamento da insuficiência cardíaca além da terapia com fármacos incluem bombas mecânicas auxiliares (dispositivos de assistência ventricular)[4] e marca-passo ventricular (ressincronização).

CONTRAÇÃO DO MIOCÁRDIO E INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Adicionalmente ao papel que desempenha no potencial de ação, o Ca^{2+} está intimamente envolvido no processo de contração. A contração do miocárdio tem início quando o Ca^{2+} extracelular entra na célula pela corrente de entrada lenta. Todavia, a fonte imediata de Ca^{2+} contrátil no coração são principalmente os reservatórios intracelulares. Ao entrar na célula durante o potencial de ação, o Ca^{2+} deve primeiramente atravessar a membrana plasmática através de canais de Ca^{2+} voltagem-sensíveis. Este influxo que ocorre durante a corrente de entrada lenta dispara a liberação de grandes quantidades de Ca^{2+} intracelular do retículo sarcoplasmático (RS). O aumento repentino da concentração citoplasmática de Ca^{2+} estimula a contração.

A tropomiosina e a troponina, que estão associadas à actina, regulam a interação entre actina e miosina. A ligação do Ca^{2+} à troponina C inicia uma série de alterações conformacionais na troponina e na tropomiosina que alteram a interação entre troponina I e actina, favorecendo o acoplamento da actina à miosina. A adenosina trifosfato (ATP) é hidrolisada pela adenosina trifosfatase (ATPase) ligada à miosina no momento em que o complexo actomiosina é formado, havendo transformação de energia química em trabalho mecânico. O ciclo de contração completa-se com a recaptação de Ca^{2+} pelo RS (e pelas mitocôndrias) e com sua extrusão da célula através de troca Na^{+}-Ca^{2+}.

Fármacos como os agonistas de receptores β-adrenérgicos aumentam a contratilidade cardíaca por meio da elevação da concentração intracelular de 3´,5´-adenosina monofosfato cíclico (AMPc), levando a aumento do influxo de Ca^{2+} e aceleração da captação pelo RS, tudo redundando em maior disponibilidade de Ca^{2+} para a contração.[12] Este último efeito decorre da fosforilação da fosfolamban, uma proteína associada à bomba de Ca^{2+} no RS. O efeito exercido pelo Ca^{2+} sobre a troponina também pode ser intensificado pelo AMPc.

Na insuficiência cardíaca, o coração é incapaz de manter o débito cardíaco necessário. Os mecanismos subjacentes a esta incapacidade ainda não foram completamente elucidados. Parece haver comprometimento do RS em participar adequadamente na movimentação de Ca^{2+}.[21] Os sítios de troca Na^{+}-Ca^{2+} parecem estar aumentados nesta doença, levando à diminuição da concentração intracelular de Ca^{2+}. É provável, contudo, que também existam múltiplos defeitos bioquímicos nesta condição.

Segundo a lei do coração de Starling, o débito cardíaco, ou mais precisamente o volume de ejeção ventricular, aumenta à medida que a pressão de enchimento ventricular aumenta. Simplificando, o coração bombeia qualquer que seja o volume fornecido via retorno venoso, mantendo seu tamanho próximo ao ótimo. Conforme aumenta a pressão diastólica final ventricular, o trabalho e o volume de ejeção ventricular aumentam. A função cardíaca normal é mantida dentro de limites bem definidos, sendo descrita por uma curva própria (Fig. 25-1).

Quando a contratilidade cardíaca é reduzida na insuficiência cardíaca, há três mecanismos de compensação disponíveis para que o coração compense o defeito: (1) aumento da pressão diastólica final do ventrículo, com consequente aumento do débito cardíaco (mecanismo de pré-carga de Frank-Starling); (2) aumento do número de unidades contráteis (hipertrofia); e (3) uso das reservas cronotrópicas e inotrópicas do coração através de mecanismos reflexos (atividade simpática). Se tais mecanismos forem capazes de produzir um débito cardíaco normal, diz-se que a insuficiência está compensada. Nesta condição, uma nova curva de função ventricular é gerada (Fig. 25-1). Entretanto, qualquer que seja a pressão diastólica final ventricular na insuficiência cardíaca, há diminuição do trabalho e do volume de ejeção ventricular, bem como do débito cardíaco, em comparação ao observado no coração normal. Consequentemente, o coração aumenta de tamanho na tentativa de manter o débito cardíaco, enquanto a frequência cardíaca aumenta para ajudar a compensar a função cardíaca prejudicada.

Se a pressão diastólica final ventricular se torna elevada demais (isto é, o coração trabalha bem à direita da curva de Frank-Starling), as pressões venosas a montante também aumentam excessivamente, levando a sintomas de insuficiência cardíaca "retrógrada". Os sinais e sintomas incluem congestão pulmonar e dispneia (insuficiência esquerda) e distensão venosa sistêmica e edema (insuficiência direita). Se os mecanismos compensatórios não forem capazes de manter um débito cardíaco que seja suficiente para atender às necessidades dos tecidos periféricos, ocorre insuficiência cardíaca "anterógrada". Os efeitos adversos decorrentes do comprometimento da perfusão tecidual compreendem fraqueza, estafa e insuficiência renal aguda. Na insuficiência cardíaca crônica, a interação entre aspectos retrógrados e anterógrados de insuficiência produz as manifestações clínicas. A retenção de sal e água

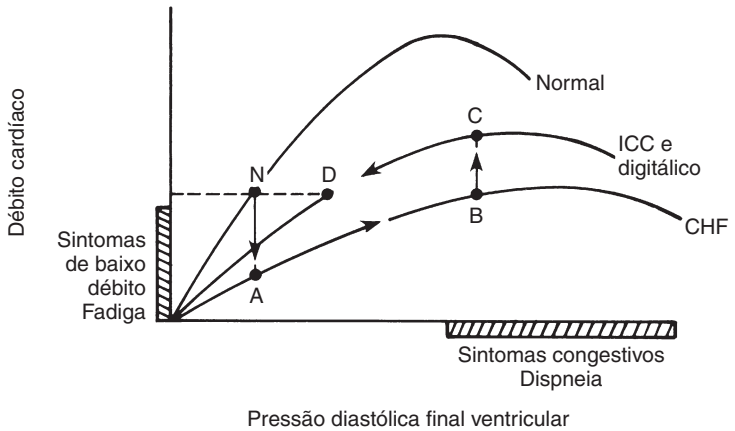


FIGURA **25-1** Operação do mecanismo de Frank-Starling na compensação da pré-carga na insuficiência cardíaca. As três *curvas* representam as curvas de função ventricular no estado normal, durante a insuficiência cardíaca congestiva (*I*CC) e na insuficiência cardíaca após tratamento com digoxina. Os pontos *N* a *D* indicam, em sequência, *status* cardíaco normal (*N*), depressão da contratilidade com insuficiência cardíaca descompensada (*A*), compensação de Frank-Starling (*B*), aumento da contratilidade com digoxina (C) e redução do uso da compensação da pré-carga de Frank-Starling proporcionada pela digoxina (*D*). Os pontos *N*, *D* e *B* apontam o mesmo débito cardíaco no eixo vertical, porém cada ponto corresponde a uma pressão diastólica final diferente no eixo horizontal. As áreas hachuradas mostram as pressões diastólicas finais excessivas responsáveis pelos sintomas congestivos e níveis mais baixos de desempenho cardíaco que resultam em sintomas de baixo débito. (De Mason DT: Regulation of cardiac performance in clinical heart disease: interactions between contractile state mechanical abnormalities and ventricular compensatory mechanisms, *Am J Cardiol* 32:437-448, 1973.)

causada pela insuficiência anterógrada contribui para a hipertensão venosa e o edema associados à insuficiência retrógrada. Por outro lado, o comprometimento das trocas gasosas nos pulmões congestos aumenta a fraqueza muscular e a fadiga associadas à diminuição do débito cardíaco e do fornecimento de oxigênio à musculatura esquelética.

Ocorre insuficiência cardíaca sempre que a carga de trabalho imposta ao coração excede sua capacidade de desempenho. Esta doença frequentemente surge a partir de um infarto do miocárdio ou como resultado da hipertensão. O infarto de miocárdio pode levar a insuficiência cardíaca como consequência da redução da capacidade de desempenho do trabalho cardíaco (insuficiência da bomba).

O aumento da resistência vascular periférica total, como observado na hipertensão ou como reação reflexa na insuficiência cardíaca congestiva, pode contribuir para a insuficiência cardíaca devido ao aumento da resistência de saída durante a contração cardíaca. A primeira reação do coração a esse aumento de resistência frequentemente é aumentar de tamanho, resultando na melhora temporária da eficiência cardíaca. Entretanto, a essa reação inicial seguem-se sinais progressivos de insuficiência cardíaca caracterizados pela diminuição do volume e do trabalho sistólico, conforme indicado anteriormente. A redução da pré e da pós-carga por meio da diminuição da resistência periférica constitui importante estratégia no tratamento da insuficiência cardíaca.

A Figura 25-2 mostra alguns mecanismos adaptativos significativos, resultantes da insuficiência cardíaca. Tais alterações, incluindo um aumento da descarga simpática, podem compensar a insuficiência do coração. Entretanto, se estas e outras respostas forem ineficazes, a insuficiência cardíaca torna-se descompensada. Os mecanismos adaptativos também incluem um aumento da produção de angiotensina II, levando com o passar do tempo ao remodelamento do coração.[10] O remodelamento causa hipertrofia cardíaca e várias alterações celulares que, embora tentem compensar a insuficiência cardíaca, podem piorar a evolução da doença. Este remodelamento observado na insuficiência cardíaca possui um paralelo na hipertensão, em que a musculatura lisa vascular entra em lenta hipertrofia e hiperplasia.

Como resultado da complexidade das alterações observadas durante a insuficiência cardíaca, há inúmeros processos que podem servir de alvo para fármacos: eventos neuro-humorais, dinâmica vascular, volume de líquidos, o sistema nervoso simpático e a contratilidade cardíaca.[10] Os aspectos farmacológicos dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) e de outros vasodilatadores, diuréticos, β-bloqueadores e catecolaminas são discutidos em outras partes deste livro. Neste capítulo, tais aspectos são discutidos no contexto do tratamento da insuficiência cardíaca. Os glicosídeos cardíacos não são extensivamente tratados em outras partes do texto, e assim são mais completamente discutidos no presente capítulo do que outros fármacos empregados no tratamento desta doença.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA CRÔNICA

A Tabela 25-1 lista os fármacos empregados no tratamento da insuficiência cardíaca e seus respectivos mecanismos de ação. Estes fármacos são frequentemente utilizados em combinação. A insuficiência cardíaca pode ser classificada como diastólica ou sistólica. Na insuficiência diastólica, o coração apresenta capacidade inadequada de distensão e de preenchimento. A contração, medida através da função de ejeção, pode apresentar-se normal. Este tipo de insuficiência cardíaca é observado com frequência em pacientes hipertensos. A insuficiência sistólica é uma deficiência de contratilidade acompanhada de uma baixa fração de ejeção.

Os principais fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca crônica são os inibidores de ECA, bloqueadores do receptor de angiotensina II, diuréticos tiazídicos e de alça, bloqueadores de receptores β-adrenérgicos, antagonistas da aldosterona, digoxina e vasodilatadores de ação direta. Para tratamento agudo de curta duração são especialmente úteis certas catecolaminas, nesiritida e outros vasodilatadores, e inibidores de fosfodiesterase III. A Figura 25-3 mostra os fármacos utilizados em cada tipo de insuficiência.[4,7]

Diuréticos

A terapia para insuficiência cardíaca congestiva moderada muitas vezes envolve restrição ao consumo de sal e uso de fármacos diuréticos para reduzir o edema tecidual e o volume de sangue. A resultante redução da pré-carga, ou pressão diastólica de preenchimento, ajuda a reduzir a tensão nas paredes do coração e diminuir a demanda de oxigênio do miocárdio. A vasodilatação causada pelos diuréticos tiazídicos também auxilia na redução da pós-carga, ou pressão arterial contra a qual o coração tem que bombear o sangue. Os diuréticos também reduzem indiretamente a atividade do sistema nervoso simpático.

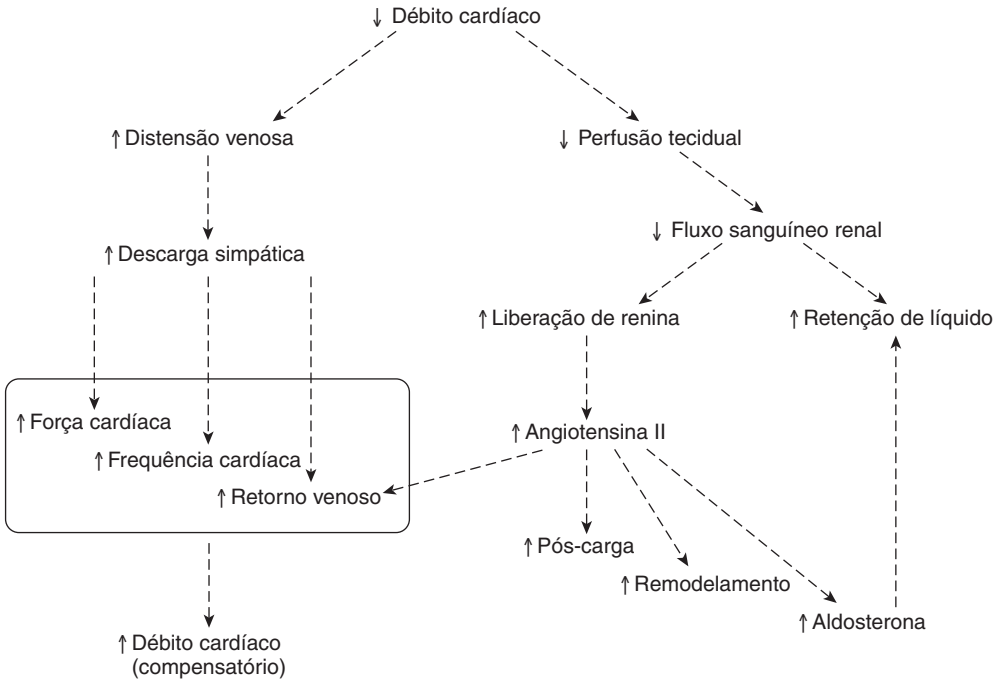


FIGURA **25-2** Mecanismos adaptativos na insuficiência cardíaca. Uma diminuição do débito cardíaco leva a uma cascata de eventos que resulta em aumento compensatório do débito cardíaco (*retângulo*). Adicionalmente, a ativação do sistema renina-angiotensina provoca alterações que adicionam carga sobre o coração comprometido e promovem o remodelamento prejudicial e duradouro do sistema cardiovascular.

TABELA **25-1**

Tratamento da Insuficiência Cardíaca

FÁRMACO OU CLASSE FARMACOLÓGICA	MECANISMO(S)
Tratamento de Longa Duração	
Diuréticos tiazídicos e de alça	Reduzem o volume de líquido (redução da pré e da pós-carga)
Inibidores de ECA	Reduzem o efeito da angiotensina II; impedem o remodelamento
Bloqueadores de receptor de angiotensina II	Reduzem o efeito da angiotensina II; impedem o remodelamento
β-bloqueadores *	Reduzem o efeito simpático; impedem o remodelamento; evitam arritmias
Antagonistas da aldosterona	Inibem o efeito da aldosterona
Digoxina	Efeito cardiotônico direto
Dinitrato de isossorbida-hidralazina	Reduzem a pré e a pós-carga
Tratamento de Curta Duração†	
Dobutamina	Efeito cardiotônico direto
Dopamina	Efeito cardiotônico direto
Nesiritida	Reduz a pré e a pós-carga
Inibidores de fosfodiesterase III	Reduzem a pré e a pós-carga; efeito cardiotônico direto
Nitroglicerina	Reduz a pré e a pós-carga
Nitroprussiato	Reduz a pré e a pós-carga

*O carvedilol é um β-bloqueador que também bloqueia receptores α_1-adrenérgicos.
† Usualmente durante apenas poucos dias.
ECA, enzima conversora de angiotensina.

Antagonistas da Aldosterona

A ação da espironolactona como diurético é promovida por seu antagonismo em relação à aldosterona no túbulo contorcido renal. O antagonismo da aldosterona leva a vários outros efeitos benéficos em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca. Estes são esquematizados na Figura 25-4. Ações poupadoras de K^+ ajudam a evitar hipocalemia. A redução da perda de Mg^{2+} parece proporcionar redução de arritmias ventriculares em pacientes com insuficiência cardíaca. Como a aldosterona inibe a captura de norepinefrina (captura 2), a espironolactona impede o aumento da ativação simpática causado pela aldosterona.[18] A espironolactona bloqueia também a inibição do reflexo barorreceptor promovido pela aldosterona, sendo uma das consequências dessa inibição a ausência de resposta parassimpática.[13] Esta última resposta é importante para contrapor os efeitos adversos da estimulação simpática, tais como arritmias e isquemia miocárdica. A fibrose miocárdica também é inibida pela espironolactona.

A espironolactona exerce muitos efeitos salutares na insuficiência cardíaca. Tais efeitos benéficos também são observados quando seu uso é combinado a outros fármacos, como os inibidores da ECA. Como estes inibidores promovem uma redução apenas parcial da liberação de aldosterona, o uso de um antagonista de aldosterona proporciona benefício adicional.

A eplerenona é outro antagonista de receptores de aldosterona empregado no tratamento da insuficiência cardíaca. Em comparação com a espironolactona, apresenta menor afinidade por receptores de andrógenos e também menor incidência de efeitos colaterais associados ao seu uso, incluindo ginecomastia.

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina e Bloqueadores do Receptor de Angiotensina II

Um dos principais efeitos dos inibidores de ECA é reduzir a pré e a pós-carga. Estes fármacos melhoram os sintomas apresentados por pacientes com insuficiência cardíaca, além de retardarem a progressiva deterioração do coração. Os inibidores de ECA controlam o remodelamento que ocorre durante a insuficiência cardíaca crônica, o qual resulta do crescimento das células do miocárdio e da fibrose desse músculo. Este provável efeito cardioprotetor fornece suporte adicional ao uso de inibidores de ECA no trata-

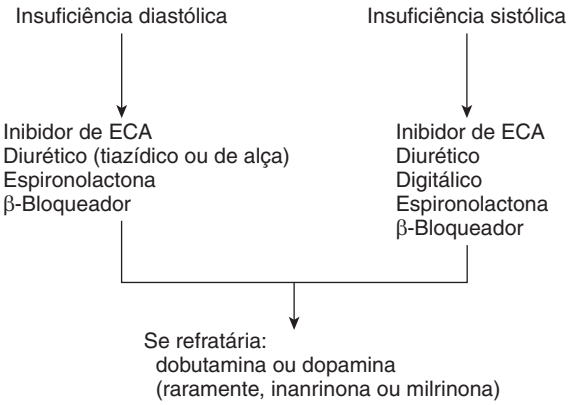


FIGURA **25-3** Insuficiência cardíaca e escolha do fármaco. A escolha da digoxina depende da presença de insuficiência sistólica, especialmente se acompanhada de fibrilação atrial. Dobutamina, dopamina, nesiritida, nitroglicerina, nitroprussiato, inanrinona e milrinona são reservados para terapia de curta duração em casos refratários. *ECA*, enzima conversora de angiotensina.

mento da insuficiência cardíaca. A inibição da produção de angiotensina II ou o bloqueio de seus receptores diminui a secreção de aldosterona, levando à redução da retenção de Na^+ e água. A redução da liberação de aldosterona pelos inibidores de ECA também reduz a descarga simpática, conforme descrito no Capítulo 28 (Fig. 25-4).

As evidências indicam também que os inibidores de ECA estimulam a proliferação de capilares na circulação coronariana, aumentando o fluxo sanguíneo. Ainda não se sabe se esta ação dos inibidores de ECA resulta da diminuição dos níveis de angiotensina II, de um aumento dos níveis de bradicinina, ou de ambas as ações. É mais provável que a capacidade dos inibidores de ECA de reduzir a pressão sanguínea em pacientes hipertensos também contribua para um efeito cardioprotetor. O tratamento precoce da doença cardíaca congestiva com inibidores de ECA talvez seja um fator essencial na desaceleração do progresso da doença e no alívio dos sintomas. O enalapril foi um dos primeiros fármacos cuja administração associou-se a aumento do tempo de sobrevida de pacientes com insuficiência cardíaca.[15] Estes fármacos também são úteis quando combinados a outros, tais como digoxina e diuréticos, no tratamento da insuficiência cardíaca.

Os antagonistas da angiotensina II, como losartana e valsartana, constituem candidatos adicionais ao uso no tratamento da insuficiência cardíaca.[7,10] Ambos compartilham os benefícios proporcionados pelos inibidores de ECA, ao mesmo tempo em que não induzem seus efeitos colaterais, como angioedema e tosse persistente. Os aspectos farmacológicos dos antagonistas de angiotensina II e inibidores de ECA são discutidos em detalhe no Capítulo 28.

Antagonistas de Receptores β-adrenérgicos

O uso de bloqueadores β-adrenérgicos para reduzir efeitos adversos cardíacos decorrentes da elevada descarga simpática observada com o progresso da insuficiência cardíaca é uma estratégia aplicada no tratamento de longa duração dessa doença.[20] Os β-bloqueadores reduzem o trabalho realizado pelo coração, diminuem a secreção de renina, previnem o remodelamento cardíaco, atuam como fármacos antiarrítmicos e reduzem a infrarregulação (*down-regulation*) dos receptores β_1-adrenérgicos durante a insuficiência cardíaca, e todos estes efeitos são benéficos nesta condição. Seu uso é consistente com o componente neuro-humoral da insuficiência cardíaca. Alguns bloqueadores β_1-adrenérgicos seletivos empregados no tratamento da condição são bisoprolol, betaxolol e metoprolol.

O carvedilol é um bloqueador β-adrenérgico não seletivo e bloqueador seletivo α_1, sendo utilizado no tratamento de pacientes com insuficiência cardíaca. O bloqueio β-adrenérgico reduz o remodelamento, enquanto o bloqueio α_1-adrenérgico reduz a pré- e a pós-carga. Possui também propriedades antioxidantes que conferem proteção celular contra a ação de radicais livres, além de outros efeitos próprios dos β-bloqueadores. A importância relativa de cada mecanismo para os resultados favoráveis alcançados na insuficiência cardíaca permanece desconhecida.

Vasodilatadores de Ação Direta

Vasodilatadores, como nitratos e hidralazina, reduzem a carga sobre o coração, melhoram a perfusão tecidual na insuficiência cardíaca e aumentam as taxas de sobrevida nestes pacientes. Geralmente, são administrados em combinação com outros fármacos, tais como agentes inotrópicos ou inibidores de ECA. As desvantagens dos nitratos e da hidralazina incluem o aumento indireto da descarga simpática e a ativação do sistema renina-angiotensina. O emprego de vasodilatadores ganhou maior interesse devido às evidências que sustentam a eficácia clínica de dois destes fármacos usados em combinação: dinitrato de isossorbida e hidralazina. A terapia em dose fixa mostrou-se benéfica em pacientes afrodescendentes que apresentavam insuficiência cardíaca de classes III e IV.[3,17] Esta combinação de fármacos pode ser particularmente eficaz neste grupo de pacientes, os quais podem ser menos responsivos a certos fármacos, como os inibidores de ECA. A combinação hidralazina-dinitrato de isossorbida também pode ser útil como terapia adicional em casos resistentes ou em pacientes que não toleram outras medicações para tratamento da insuficiência cardíaca. As características farmacológicas dos nitratos e da hidralazina são discutidas nos Capítulos 26 e 28, respectivamente.

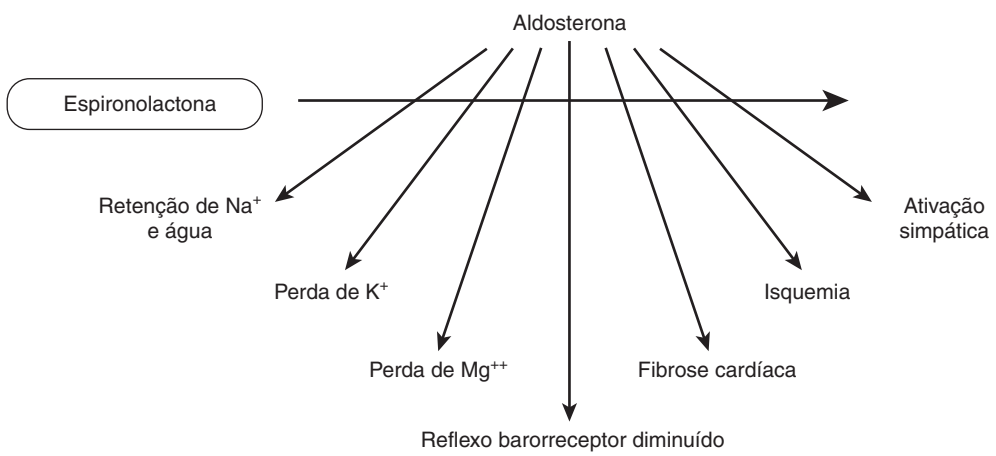


FIGURA **25-4** Efeitos da espironolactona no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Os efeitos benéficos da espironolactona decorrem da inibição dos vários efeitos da aldosterona em seus receptores.

DIGOXINA

A digoxina é um glicosídeo cardíaco frequentemente conhecido como *digitálico*,[i] em referência à planta da qual deriva. A digoxina é atualmente indicada para o tratamento da insuficiência cardíaca congestiva e no controle do *flutter* e fibrilação atrial.

O primeiro estudo científico detalhado sobre os digitálicos do qual se tem registro foi realizado por Sir William Withering,[19] em Shropshire, Inglaterra, em 1785.[ii] Em seu tratado "Considerações sobre a Dedaleira e Alguns de seus Usos Médicos; com Notas Práticas sobre Hidropsia e Outras Doenças" (*An Account of the Foxglove, and Some of its Medical Uses; With Practical Remarks on Dropsy, and Other Diseases*), Withering detalhou os usos clínicos da folha de *Digitalis purpurea* (digital ou dedaleira púrpura) e descreveu seus efeitos sobre o coração. O extensivo uso da planta como medicação popular local levou o pesquisador a reconhecer a potencial utilidade dos derivados do digital, atribuindo seus efeitos benéficos no tratamento da hidropsia diretamente a uma ação diurética, embora também soubesse dos efeitos benéficos da planta sobre o coração. Withering detalhou igualmente muitos efeitos tóxicos causados pelo digital.

A história do uso dos digitálicos, que teve início na época de Withering, tem sido caracterizada pela constatação de seus potenciais benefícios terapêuticos, mas também pela baixa margem de segurança que apresenta. Os avanços da pesquisa sobre os digitálicos e seu uso clínico têm contribuído enormemente com nosso conhecimento atual acerca desta classe de fármacos.

Química e Classificação

O termo *digitálico* é frequentemente empregado de modo intercambiável com o termo *glicosídeo cardíaco*. Ambos referem-se a muitos compostos, tanto naturais como semissintéticos, que apresentam efeitos cardiotônicos semelhantes. Um desses compostos, a *digoxina*, é comumente utilizada na clínica atualmente nos Estados Unidos. Outro agente, a digitoxina, está disponível no Canadá e em outras regiões. A estrutura da digoxina está representada na Figura 25-5. Sua molécula possui uma estrutura esteroidal. Outras características moleculares que a distinguem são o anel lactona α,β-insaturado e uma estrutura carboidrato com ligação glicosídica em C_3. A presença de um açúcar em ligação glicosídica é a responsável pela denominação *glicosídeo*. O conjunto esteroide e lactona sem o grupo açúcar é genericamente denominado *genina* ou *aglicona*. A genina da digoxina é a digoxigenina.

Notas da Revisão Científica:
[i]Ou também "digital".
[ii]Aconselha-se ao leitor interessado em mais detalhes sobre Withering o trabalho de F.B. Costa, disponível no *link* (acessado em outubro de 2010): http://www.sbq.org.br/filiais/adm/Upload/subconteudo/pdf/Historias_Interessantes_de_Produtos_Naturais08.pdf

Mecanismo de Ação

A digoxina exerce efeito inotrópico direto sobre o coração e aumenta a força de contração. Sua ação inotrópica não depende da liberação de catecolaminas endógenas, mas decorre de ação direta sobre as células do coração. A digoxina é conhecidamente um inibidor específico da bomba de Na^+/K^+, por ação inibitória sobre a ATPase ativada por Na^+/K^+ (Na^+/K^+-ATPase), a qual constitui o equivalente enzimático da bomba de Na^+/K^+. A subunidade α da Na^+/K^+-ATPase é responsável pelo bombeamento do sódio e do potássio e contém o sítio de ligação para a digoxina (Fig. 25-6). A inibição da Na^+/K^+-ATPase provoca um pequeno mas significativo aumento da concentração intracelular de Na^+ próximo à membrana plasmática. Este aumento da concentração de Na^+, que chega a cerca de 2 mmol/L, reduz a taxa de troca Na^+-Ca^{2+} (três átomos de Na^+ entram na célula para cada átomo de Ca^{2+} que sai), uma vez que o aumento da concentração de Na^+ reduz a ligação total de Ca^{2+} em seus sítios de ligação no sistema de troca. Esta alteração resulta em diminuição do efluxo de Ca^{2+} e aumento da concentração de Ca^{2+} disponibilizada para o aparelho contrátil. Além disso, este aumento de Ca^{2+} estimula a liberação de mais Ca^{2+} a partir do RS, estimulando ainda mais a contração.

A digoxina também pode aumentar o influxo de Ca^{2+} através de outros canais. O Ca^{2+} intracelular adicional aumenta a quantidade de Ca^{2+} captada para dentro do RS durante a diástole. Após algumas contrações, a quantidade de Ca^{2+} liberada a partir do RS também aumenta. O efeito inotrópico positivo decorre da maior quantidade de Ca^{2+} disponível para a realização de contração durante a fase de sístole. A inibição da Na^+/K^+-ATPase, com consequente aumento da concentração intracelular de Na^+ e diminuição do potencial de membrana diastólico, tem implicações significativas para a movimentação de outros íons e as propriedades elétricas das células do coração. Algumas destas são descritas mais adiante. A relação existente entre a inibição da Na^+/K^+-ATPase pela digoxina e seu efeito inotrópico é ilustrada na Figura 25-6.

Efeitos Farmacológicos

As ações mais importantes dos glicosídeos digitálicos são as exercidas no sistema cardiovascular. As alterações hemodinâmicas resultantes podem influenciar indiretamente outros sistemas, gerando respostas benéficas ou prejudiciais. Alguns efeitos terapêuticos podem ser exercidos através do sistema nervoso. Ações diretas sobre o sistema nervoso central (SNC), trato gastrintestinal e sistema cardiovascular também contribuem para o perfil tóxico da digoxina.

Efeitos cardíacos

A digoxina exerce duas importantes influências sobre o coração: aumenta a contratilidade miocárdica e altera a atividade elétrica ao longo de toda a extensão do coração. Uma complexa interação entre ações diretas e alterações mediadas autonomicamente contribui para os efeitos clínicos.[1,2]

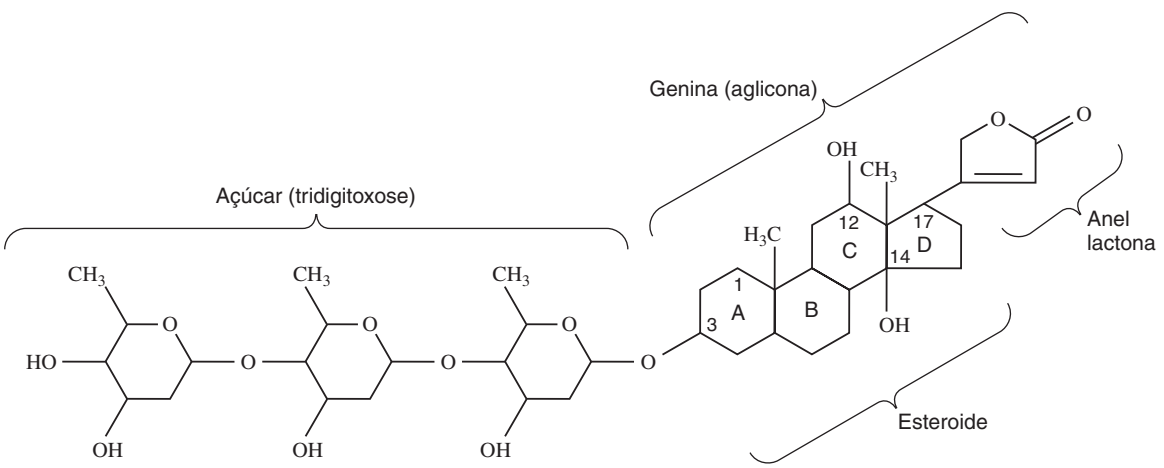


FIGURA **25-5** Fórmula estrutural e composição da digoxina.

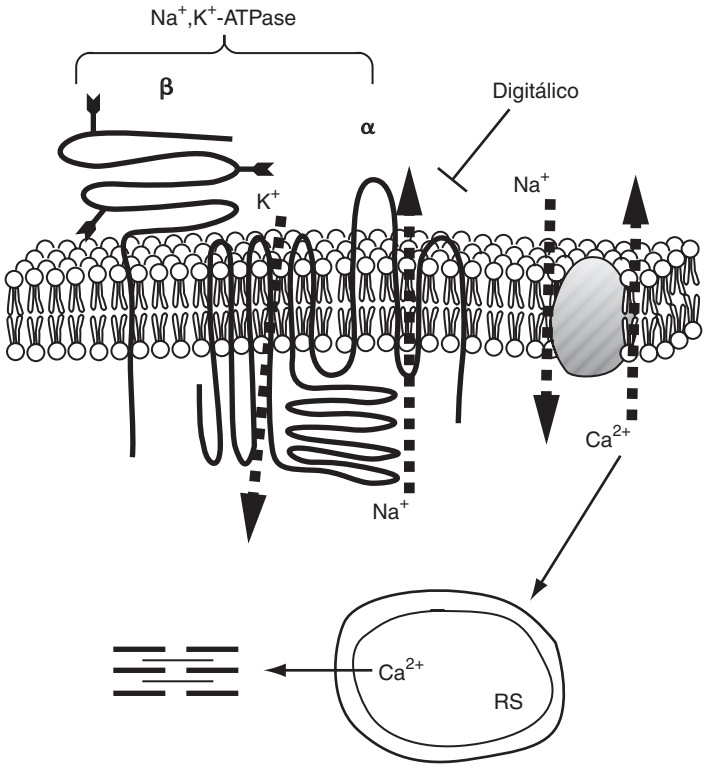


FIGURA **25-6** Papel da Na^+/K^+-ATPase e da troca Na^+-Ca^{2+} na contratilidade e o mecanismo do efeito inotrópico positivo da digoxina. A digoxina liga-se à face extracelular e à região transmembrana da subunidade β *(β)* da Na^+/K^+-ATPase, inibindo o efluxo de Na^+ e o influxo de K^+. A subunidade α *(α)* da Na^+/K^+-ATPase também é ilustrada. O aumento da concentração intracelular de Na^+ causa redução da ligação do Ca^{2+} ao sistema de troca Na^+-Ca^{2+} e diminuição do efluxo de Ca^{2+}. A concentração intracelular de Ca^{2+} aumenta e mais Ca^{2+} é disponibilizado para os sítios de armazenamento intracelulares, notadamente o retículo sarcoplasmático (*RS*). Decorre daí maior liberação de Ca^{2+} para o aparelho contrátil e maior força de contração.

Contratilidade. Os experimentos realizados por Cattell e Gold[5] mostram claramente que os glicosídeos cardíacos exercem efeitos diretos sobre o coração isolado. Os fármacos aumentam a força de contração do miocárdio (efeito inotrópico positivo). Ocorre aumento da tensão máxima desenvolvida e da velocidade de desenvolvimento de tensão, enquanto o tempo decorrido entre o início e o pico da contração diminui. A duração do processo contrátil durante a sístole é abreviada em decorrência do aumento da velocidade de desenvolvimento de tensão. O efeito cardiodinâmico global da digoxina sobre o coração pode ser resumido como sendo um aumento da força de contração causada pelo aumento da velocidade de desenvolvimento de força pelo miocárdio, resultando em uma fase sistólica de duração mais curta, porém mais eficiente.[5,16]

Muitos fatores complicam os efeitos da digoxina sobre a contratilidade *in vivo*. No indivíduo normal intacto os glicosídeos cardíacos aumentam diretamente a força de contração do coração, porém este efeito é mais do que anulado por reflexos autonômicos compensatórios. A digoxina, além de seus efeitos cardíacos, promove vasoconstrição periférica atuando diretamente sobre a musculatura lisa vascular. O resultado desta vasoconstrição e do consequente aumento da pressão sanguínea é uma redução da força contrátil do miocárdio e do débito cardíaco em função de mecanismos reflexos. O efeito final em indivíduos normais é o cancelamento dos efeitos positivos da digoxina sobre a contratilidade do coração pela ação dos mecanismos reflexos. O encurtamento do sarcômero promovido pela digoxina no coração normal sobrepuja a maior contratilidade *in vivo*.

Em pacientes com insuficiência cardíaca prevalece outra situação. A vasoconstrição (que é uma resposta fisiológica simpática à diminuição do débito cardíaco) é significativa nos vasos periféricos. O sistema renina-angiotensina-aldosterona encontra-se também altamente ativado na insuficiência cardíaca, e os níveis de hormônio antidiurético estão elevados. Em tais pacientes, os mecanismos compensatórios não cancelam os efeitos cardíacos da digoxina. Esta, então, eleva o débito cardíaco, reduzindo a necessidade de tônus simpático elevado nos vasos sanguíneos. Consequentemente, quando estes pacientes são tratados com digoxina o tônus simpático vascular diminui, sendo observada uma tendência à vasodilatação. A digoxina aumenta a sensibilidade dos barorreceptores e corrige o comprometimento da resposta destes receptores nos pacientes com insuficiência cardíaca. O resultado final é redução da atividade simpática. O efeito da digoxina *in vivo* depende do *status* do sistema cardiovascular na ocasião da administração.

Tanto na insuficiência cardíaca compensada como descompensada, a digoxina pode melhorar a função cardíaca e permitir que seja alcançado um débito cardíaco mais satisfatório sem tanta dependência de mecanismos compensatórios. A Figura 25-1 mostra a produção de uma nova curva de função ventricular com o uso da digoxina. Esta curva aproxima-se mais da situação normal.

Tamanho do coração e frequência de contração. A insuficiência cardíaca congestiva é acompanhada de aumento do tamanho do coração. À medida que o coração começa a falhar, passa a ejetar menos sangue a cada contração que o coração normal. Seu tamanho, então, aumenta para compensar a perda de contratilidade. Tanto o lado direito do coração como o esquerdo, ou ambos, podem ser afetados.

A digoxina, ao aumentar a força de contração, reduz o tamanho do coração e permite que o bombeamento seja realizado com força mais intensa em qualquer dada pressão de enchimento. Este aumento da força leva à redução da pressão diastólica e da distensão cardíaca.[14]

No controle clínico da insuficiência cardíaca congestiva, a administração de digoxina é mais frequentemente associada à redução da frequência cardíaca, a qual resulta de um efeito vagal e do efeito direto da digoxina sobre o coração. Os glicosídeos cardíacos estimulam o nervo vago — provavelmente de modo indireto, através de efeito sobre barorreceptores, vias nervosas aferentes e núcleos vagais centrais — e em doses terapêuticas reduzem indiretamente o tônus simpático do coração ao melhorar a função cardíaca e sensibilizar o mecanismo barorreceptor. Ambos os efeitos contribuem para a redução da frequência cardíaca. O efeito dos digitálicos sobre a frequência cardíaca durante o tratamento de certas arritmias é discutido adiante.

Eletrofisiologia. Os efeitos dos digitálicos sobre as propriedades elétricas do coração podem ser divididos em quatro categorias inter-relacionadas: automatismo, refratariedade, excitabilidade e velocidade de condução. Como a digoxina apresenta efeitos vagais

e não vagais sobre o coração, e ademais as áreas cardíacas afetadas pelo vago sendo o nó sinoatrial (SA), o miocárdio atrial e as porções superiores do nó atrioventricular (AV), faz-se necessário discutir as regiões que compõem o coração. Os efeitos diretos da digoxina na eletrofisiologia cardíaca são os seguintes (Tabela 25-2): redução da velocidade de condução e aumento da duração do PRE no nó AV, aumento do automatismo da atividade marca-passo subsidiária nos tecidos de condução ventriculares (p. ex., fibras de Purkinje) e diminuição da duração do PRE no miocárdio ventricular. Os efeitos vagais cardíacos da digoxina limitam-se aos átrios, nó SA e nó AV, consistindo em diminuição da duração do PRE do miocárdio atrial, redução do automatismo do nó SA e aumento da duração do PRE juntamente com diminuição da velocidade de condução no nó AV.

Eletrocardiograma. Os efeitos promovidos pela digoxina, sejam terapêuticos ou tóxicos, estão associados a alterações no eletrocardiograma (ECG) que refletem os efeitos eletrofisiológicos listados na Tabela 25-2. Tais efeitos incluem alterações no formato da onda T, na configuração do segmento ST, no comprimento dos intervalos QT e PR, na dissociação AV e na presença de extrassístoles (Fig. 25-7).

Observa-se que doses terapêuticas promovem alterações na configuração da onda T e do segmento ST. A onda T pode ser invertida ou distorcida, enquanto o segmento ST pode aparecer "escavado" (derivação II do ECG). Estas modificações são causadas por alterações na sequência de repolarização de várias células miocárdicas ventriculares. Ainda com doses terapêuticas, observa-se que o intervalo PR é prolongado pelos digitálicos como resultado da diminuição da velocidade de condução no nó AV. O intervalo QT é abreviado devido ao encurtamento do potencial de ação ventricular.

Apesar de vários efeitos cardíacos da digoxina serem observados com o uso de doses tóxicas, há dois efeitos típicos. O primeiro deles é o bloqueio cardíaco decorrente da redução excessiva da condução nodal AV; o segundo efeito é uma entre muitas arritmias ventriculares possíveis causadas por atividade marca-passo ectópica.

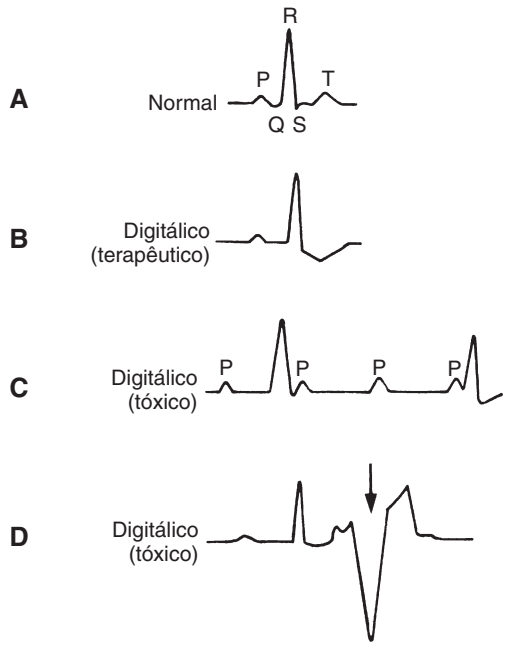


FIGURA **25-7** Alguns efeitos do digital no ECG (derivação II). **A**, ECG normal. **B**, As alterações típicas das concentrações terapêuticas incluem depressão do segmento ST e prolongamento do intervalo PR. **C**, O efeito tóxico da digoxina na condução atrioventricular (*AV*) promove dissociação AV, tal como bloqueio AV completo. Note a ausência de relação entre as ondas P e os complexos QRS. **D**, O efeito tóxico da digoxina sobre a geração de impulso ventricular provoca batimentos ventriculares ectópicos. Um exemplo de batimento ectópico está indicado pela *seta*.

Efeitos sobre a vasculatura sistêmica

Embora promova vasoconstrição, este efeito da digoxina geralmente não é observado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva nos quais o tônus vascular simpático já é elevado. A administração de digoxina frequentemente provoca vasodilatação, devido à melhora da função cardíaca. Todavia, é necessário cautela ao administrar digoxina por via intravenosa, pois pode haver vasoconstrição significativa mesmo em pacientes com insuficiência cardíaca.

Efeitos diuréticos

Em certa época acreditava-se que os digitálicos atuavam principalmente nos rins, devido à intensa diurese decorrente de seu uso na insuficiência cardíaca congestiva. O efeito diurético resulta principalmente da melhora da função cardíaca e do efeito direto sobre os nervos aferentes cardíacos que estão envolvidos na regulação central do volume sanguíneo. Tomadas em conjunto, estas ações resultam em diminuição do tônus simpático periférico e aumento do fluxo sanguíneo renal. A filtração glomerular é aumentada, enquanto a secreção de renina é reduzida na maioria dos casos, e a de aldosterona é indiretamente inibida. Há redução da retenção de Na^+ e água. A digoxina também aumenta a mobilização de líquidos e reduz a pressão venosa, o que aumenta a drenagem do edema para o espaço vascular e indiretamente aumenta a excreção renal. Alguns efeitos diuréticos da digoxina podem ser decorrentes de sua ação direta sobre a bomba de Na^+/K^+ no rim, porém esta é de importância secundária para a diurese baseada na dinâmica cardiovascular melhorada e na reduzida atividade simpática.

Outros efeitos

A digoxina, especialmente em doses tóxicas, pode provocar anorexia, náuseas e vômitos, sendo tais efeitos frequentemente acompanhados por salivação excessiva. Os efeitos neurológicos importantes

TABELA **25-2**

Efeitos Eletrofisiológicos da Digoxina

SÍTIO	AUTOMATISMO	DURAÇÃO DO PERÍODO REFRATÁRIO EFETIVO	EXCITABILIDADE	VELOCIDADE DE CONDUÇÃO
Nó SA	↓,↑A			
Miocárdio atrial		↓,↑A	↑*, ↓T	↑*, ↓T
Nó AV		⇑		⇓
Fibras de Purkinje	⇑	↑*, ↓T	↑*, ↓T	↓
Miocárdio ventricular		⇓	↑*, ↓T	↑*, ↓T

* Apenas com doses terapêuticas mais baixas.
↑, Aumentada; ↓, diminuída; ⇑, ⇓, efeitos mais importantes.
A, após a atropina; *AV*, atrioventricular; *SA*, sinoatrial; *T*, com doses tóxicas.

decorrentes do uso da digoxina, geralmente observados em casos de intoxicação, são discutidos mais adiante neste capítulo. Embora a digoxina possua estrutura esteroidal, raramente desencadeia efeitos associados a hormônios esteroides. A única influência endócrina significativa seja talvez um discreto efeito estrogênico. A digoxina não é antagonista do receptor de aldosterona.

Absorção, Destino e Eliminação

A via oral é a via de administração usual da digoxina. As posologias são extremamente importantes, uma vez que para alcançar os efeitos terapêuticos sem incorrer em toxicidade é necessária a regulação precisa da quantidade de fármaco administrada. As dosagens de digoxina dependem das variações individuais de cada paciente e das condições da doença, bem como da terapia simultânea com outros fármacos. Em todos os casos, os pacientes devem ser continuamente monitorados e a decisão final sobre as melhores dosagens dependerá das observações clínicas.

Uma comparação entre várias preparações orais de digoxina mostrou a existência de variabilidade quanto à biodisponibilidade do fármaco, e as diferenças aparentemente resultam das diferentes velocidades de dissolução dos comprimidos. A maior biodisponibilidade da digoxina tem sido obtida com o uso do fármaco sob a forma de solução contida em cápsulas gelatinosas. A digoxina, na maior parte ativa, é eliminada através dos rins. O mecanismo envolve filtração glomerular e secreção tubular, sendo responsável pela eliminação praticamente total do fármaco. Como a principal via de eliminação da digoxina é a renal, pode ser necessário diminuir a dose utilizada no tratamento de pacientes que apresentam hipofunção renal. A farmacocinética da digoxina está resumida na Tabela 25-3.

Efeitos Adversos

Sinais e sintomas

Embora sejam raras as reações alérgicas à digoxina, o mesmo não ocorre com as reações de intoxicação. Withering[19] já sabia da existência de muitos efeitos tóxicos causados pelo digital quando escreveu:

> *No ano de 1775, solicitaram minha opinião acerca de uma receita caseira para a cura da hidropsia. Fui informado de que esta receita havia sido mantida em segredo durante muito tempo por uma mulher idosa que vivia em Shropshire, e que tinha realizado curas bem-sucedidas em casos em que profissionais competentes haviam fracassado. Também me disseram que os efeitos produzidos foram diarreias e vômitos violentos; os efeitos diuréticos parecem ter sido negligenciados. Este remédio era composto por cerca de 20 ervas diferentes ou mais; contudo, não seria muito difícil a alguém familiarizado com tais assuntos perceber que a erva ativa só poderia ser o digital.*

A toxicidade da digoxina ainda hoje representa um importante problema clínico, e seu índice terapêutico é muito baixo. Sinais de intoxicação são frequentemente observados na administração de doses próximas ao dobro da dose eficaz mínima. Na prática, as reações adversas usualmente resultam do acúmulo de fármaco, ou da depleção de K^+ causada pela coadministração de diurético, ou por ambos os motivos. As respostas variam conforme o paciente e podem ser responsáveis pela ocorrência de resultados clínicos inesperados; as doses devem ser ajustadas individualmente para cada paciente. Efeitos tóxicos comuns produzidos pela digoxina são listados no Quadro 25-1.

Os efeitos extracardíacos incluem anorexia, náusea, diarreia e vômitos. Os sintomas gastrintestinais podem igualmente ocorrer diante de concentrações não tóxicas. O mecanismo envolve estimulação da zona do gatilho quimiorreceptora do bulbo. Outros acompanhantes habituais destes sinais e sintomas de intoxicação são salivação excessiva, cefaleia, fadiga, sonolência e dores abdominais. Podem ocorrer também distúrbios visuais, como o aparecimento de halos e distorções na percepção das cores, provavelmente em decorrência de um efeito direto da digoxina sobre o córtex visual. Os objetos em geral aparecem amarelados ou esverdeados. Por vezes observam-se vertigem e neuralgia trigeminal; a intoxicação por digoxina frequentemente leva à produção excessiva de urina. Ocasionalmente há desenvolvimento de ginecomastia em homens. Entretanto, este efeito colateral não é significativo na determinação da toxicidade, porque raramente ocorre. Os fármacos também podem suprimir o hormônio folículo-estimulante e causar queratinização vaginal. Tais efeitos decorrem provavelmente de interação com receptores de estrógenos.

Em aproximadamente metade dos casos de intoxicação por digoxina, a manifestação de sinais extracardíacos precede os sinais

QUADRO 25-1

Sinais e Sintomas Comuns de Toxicidade pela Digoxina

Gastrintestinais
Salivação
Anorexia
Náusea
Vômitos
Diarreia

Sistema Nervoso Central
Cefaleia
Distúrbios visuais
Fadiga
Sonolência

Cardíacos
Bloqueio AV
Excessiva redução da frequência
Extrassístoles ventriculares
Outras arritmias

Vários
Produção excessiva de urina

AV, Atrioventricular.

TABELA 25-3

Farmacocinética da Digoxina

NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL	ABSORÇÃO GASTRINTESTINAL	PICO DO EFEITO DO FÁRMACO*	MEIA-VIDA PLASMÁTICA MÉDIA	PRINCIPAL VIA DE ELIMINAÇÃO	DOSE DE MANUTENÇÃO ORAL DIÁRIA APROXIMADA PARA ADULTOS
Digoxina	Digoxina, Digobal, outros	60-85%†	1-5 h	36 h	Eliminação renal	0,125-0,5 mg

*Administração intravenosa.
†Outras formulações comercializadas podem resultar em diferentes porcentagens de absorção.

cardíacos. Um padrão típico seria o desenvolvimento de anorexia e, após 1 a 2 dias, sinais de náusea e vômitos entre outros. Contudo, a ausência de sinais extracardíacos não é garantia de inexistência de intoxicação.

A toxicidade cardíaca é a consequência mais grave da terapia com digoxina. Embora seja difícil caracterizá-la de forma específica, há dois efeitos que se destacam como os mais típicos — bloqueio nodal AV e taquiarritmias ventriculares. Concentrações tóxicas de digoxina podem levar a uma dissociação AV completa. Este efeito é uma extensão do efeito terapêutico do fármaco, sendo mediado por redução da condução no nó AV. A queda dos batimentos ventriculares causada pelo bloqueio parcial do coração é igualmente um sinal de toxicidade. O efeito sobre a condução AV contribui em grande medida para a excessiva diminuição da frequência cardíaca observada em algumas situações de intoxicação, e tal diminuição constitui importante sinal de toxicidade em muitos pacientes.

A digoxina também produz taquiarritmias em situações de intoxicação. Um aumento da atividade elétrica pode resultar em batimentos precoces e extrassístoles de origem ventricular, as quais podem progredir para fibrilação ventricular. As taquiarritmias podem ser causadas por uma série de mecanismos. Algumas são provocadas pelo aumento do automatismo das fibras de Purkinje, enquanto outras podem dever-se a um processo de reentrada (Cap. 24). Outras ainda podem ser decorrentes de pós-potenciais retardados cujas despolarizações seguem rapidamente o potencial de ação e, em alguns casos, geram um novo potencial de ação. Pós-despolarizações são mais provavelmente causadas pela liberação de Ca^{2+} intracelular a partir de reservas intracelulares sobrecarregadas, podendo também interferir na condução ao reduzirem o potencial de repouso da fase 4. Outras arritmias de origem atrial e ventricular são também possíveis. A Figura 25-7 mostra exemplos de efeitos tóxicos sobre a condução AV e a geração de impulsos ventriculares.

Os efeitos arrítmicos providos pela digoxina são em grande parte resultantes da inibição da Na^+/K^+-ATPase. Seus efeitos vagais contribuem para a ocorrência de certos efeitos cardíacos, tais como bloqueio cardíaco. Além disso, concentrações tóxicas de digoxina podem exercer efeitos estimulantes significativos sobre o sistema nervoso simpático e contribuir para a ocorrência de algumas arritmias. A atividade simpática aumentada é mais provavelmente causada pela inibição da Na^+/K^+-ATPase no SNC e inibição da recaptura ativa de norepinefrina em terminações nervosas adrenérgicas.

Monitoramento farmacológico

Tentativas têm sido realizadas no sentido de correlacionar as concentrações sanguíneas de glicosídeos cardíacos aos sinais de toxicidade. Tais esforços, contudo, acabam criando um problema técnico, uma vez que a faixa terapêutica de digoxina sérica está somente entre 0,7 e 1,2 ng/mL, enquanto os efeitos tóxicos podem aparecer diante de níveis de aproximadamente 2,3 ng/mL, ou até menos.

A concentração plasmática de glicosídeos cardíacos pode ser medida através de um radioimunoensaio específico. Todavia, devido à proximidade entre os títulos plasmáticos terapêuticos e tóxicos, este ensaio apresenta limitações de uso para a confirmação de estados de intoxicação de pacientes. O melhor modo de fazer o monitoramento da toxicidade do fármaco é quantificar as concentrações séricas do fármaco e, principalmente, realizar um exame clínico cuidadoso. A educação do paciente constitui pré-requisito para a detecção precoce e prevenção da toxicidade da digoxina.

Tratamento da toxicidade pela digoxina

Diante do diagnóstico de intoxicação por digoxina, suspende-se temporariamente o uso do fármaco e de quaisquer diuréticos que possivelmente tenham exacerbado o problema. Caso tenha que ser realizada a readministração de digoxina antes do abrandamento dos sinais de toxicidade, administram-se doses pequenas sob monitoramento constante. O cloreto de potássio pode ser administrado por via intravenosa em casos de hipocalemia, no entanto geralmente não é utilizado quando a condução AV está significativamente comprometida, uma vez que o K^+ pode agravar a condição. A atropina pode ser útil no controle de bloqueio AV, bradicardia sinusal e retardo nodal SA.

A lidocaína pode ser útil no tratamento da toxicidade por digoxina, sendo em tais circunstâncias administrada por via intravenosa. Trata-se de fármaco útil na supressão da atividade marca-passo ectópica; entretanto, pouco afeta o retardo da condução nodal AV causado pela digoxina. A fenitoína também possui utilidade no tratamento de arritmias ventriculares causadas pela digoxina.

Em casos de intoxicação grave por digoxina, pode-se administrar um fármaco com ação antidigoxina[iii] denominado digoxina imune Fab (Digibind®).[11] A digoxina imune Fab consiste em fragmentos ligantes de antígeno derivados de anticorpos de carneiro antidigoxina. O antídoto é administrado por via intravenosa e inativa a digoxina ao formar complexos com o fármaco. Tais complexos são eliminados pelos rins, apresentando meia-vida de 15 a 20 horas. É possível obter a rápida reversão da toxicidade utilizando uma dose adequada do antídoto, contudo há o risco potencial de induzir hipocalemia se as reservas orgânicas de K^+ estiverem baixas. A digoxina imune Fab também afeta os resultados de radioimunoensaios destinados a monitorar os níveis plasmáticos de digoxina. Os fragmentos Fab, embora apresentem menor propensão que os anticorpos integrais de causar uma resposta imune, estão associados à ocorrência de algumas reações alérgicas. Em casos extremos, a inserção de um marca-passo cardíaco também é útil.

Usos Terapêuticos Gerais da Digoxina

Insuficiência cardíaca congestiva

Nos Estados Unidos, o glicosídeo cardíaco de uso clínico é a digoxina, também designada pelo termo *digitálico*. O principal uso da digoxina é no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva. Nesta condição, seu efeito direto sobre o miocárdio em geral proporciona aumento da força contrátil e do débito cardíaco. A digoxina é mais eficiente em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca sistólica contínua crônica[1,2] em que o ventrículo esteja aumentado durante o repouso, o enchimento ventricular inicial seja rápido e a complacência da parede cardíaca não tenha sido reduzida por condições como hipertrofia ou infiltração amiloide.

Arritmias cardíacas

A digoxina é eficaz na redução do aumento da frequência ventricular causado por fibrilação ventricular. Os efeitos sobre o nó AV respondem pela maior parte da diminuição da condução. Esta redução protege o ventrículo contra a chegada de uma rápida sucessão de impulsos elétricos atriais. A dose pode ser ajustada de modo a titular o fármaco para uma dada frequência ventricular. Ocasionalmente, a fibrilação atrial retorna ao ritmo sinusal normal durante a terapia; contudo, não é este o principal objetivo da terapia com digoxina, que visa principalmente reduzir a frequência ventricular mesmo com frequência atrial acelerada (controle da frequência). Tem havido declínio do uso da digoxina no tratamento de pacientes com fibrilação atrial aguda, devido ao emprego de antiarrítmicos, incluindo bloqueadores β-adrenérgicos e bloqueadores de canais de Ca^{2+}, entre outros tratamentos (Cap. 24). O uso da digoxina é mais apropriado em casos de insuficiência cardíaca sistólica acompanhada de fibrilação atrial e quando o controle da frequência ventricular de repouso proporciona benefício adicional.

CONDIÇÕES QUE AFETAM A TERAPIA COM DIGOXINA

Concentração de Eletrólitos

Como o mecanismo de ação da digoxina muito provavelmente envolve aumento de um "compartimento" de Ca^{2+} essencial no coração, concentrações plasmáticas elevadas de Ca^{2+} podem piorar a toxicidade causada pela digoxina. O Mg^{2+} inibe diversos eventos induzidos pelo Ca^{2+}, e sua deficiência pode aumentar a suscetibilidade à toxicidade pela digoxina.

[iii]Nota da Revisão Científica: Não disponível no Brasil atualmente.

A hipocalemia particularmente pode predispor o paciente à toxicidade por digoxina. Baixas concentrações plasmáticas de K^+ permitem maior ligação de digoxina à Na^+/K^+-ATPase e, independentemente, alteram as propriedades da membrana miocárdica de modo a aumentar o automatismo cardíaco. Tomados em conjunto, estes fatores podem contribuir para o aumento da toxicidade por digoxina em baixas concentrações plasmáticas de K^+ (Ver a seção sobre interações medicamentosas sobre fármacos que reduzem o K^+ plasmático.) A perda de K^+ intracelular também tem importante participação na toxicidade da digoxina. A administração de digoxina leva a uma gradual diminuição da concentração intracelular de K^+, acarretando diminuição da relação entre K^+ intra e extracelular. A alteração desta proporção, aliada às consequentes alterações no potencial de membrana, torna o coração mais sensível à toxicidade pela digoxina. A redução da concentração intracelular de K^+ pode ser observada sem que haja uma redução significativa das concentrações plasmáticas desse íon. Os efeitos das principais alterações eletrolíticas sobre a toxicidade causada por digoxina estão resumidos na Tabela 25-4.

Interações Medicamentosas

Os fármacos afetam a terapia com digoxina principalmente através de redução de sua absorção, alteração da velocidade de seu metabolismo, modificação das concentrações plasmáticas e intracelulares de K^+, ou influenciando diretamente o miocárdio. A associação caolim-pectina e os antiácidos orais reduzem a absorção intestinal de digoxina por formação de um complexo com o fármaco. Também há relatos de que a sulfassalazina, a neomicina e a metoclopramida reduzem a absorção intestinal da digoxina. A colestiramina, usada para redução das concentrações plasmáticas de colesterol em função de sua ligação aos ácidos biliares presentes no trato gastrintestinal, também é capaz de ligar-se a certos fármacos no intestino, inclusive à digoxina. Esta, administrada simultaneamente por via oral, tem a absorção inibida.

Um paciente pode tornar-se predisposto à toxicidade por digoxina pela ação de inúmeros fármacos que reduzem as concentrações plasmáticas de K^+, entre os quais anfotericina B, corticosteroides e, mais notavelmente, diuréticos tiazídicos e de alça. Trata-se de um problema clínico importante, uma vez que os diuréticos são utilizados com frequência em combinação com digoxina no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva ou para reduzir a pressão sanguínea. Nestas situações, é especialmente importante empregar diuréticos poupadores de K^+ ou suplementação oral com K^+.

Vários relatos têm indicado uma interação substancial entre a quinidina e a digoxina. Os resultados clínicos mais importantes da terapia concomitante são o aumento da toxicidade da digoxina e da quinidina. É possível a ocorrência de reações adversas com o uso de doses terapêuticas normais. A quinidina aumenta as concentrações plasmáticas de digoxina através de dois mecanismos: primeiro, ao reduzir a depuração renal de digoxina; em segundo lugar, ao deslocar a digoxina dos depósitos teciduais. Devido à interação com a digoxina, a terapia concomitante usualmente requer uma redução da dose de ambos os fármacos, ainda que esta interação seja variável para cada paciente. A quinina (o levo-estereoisômero da quinidina), a amiodarona, o verapamil e o diltiazem podem também aumentar a concentração plasmática de digoxina.

TABELA **25-4**

Efeitos das Concentrações Plasmáticas de Eletrólitos sobre a Toxicidade da Digoxina

	CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA TOTAL NORMAL (mmol/L)	TOXICIDADE MAIS PROVÁVEL DA DIGOXINA SE A CONCENTRAÇÃO PLASMÁTICA DO ELETRÓLITO ESTIVER:
K^+	3,8—5,4	Diminuída
Ca^{++}	2,2—2,8	Aumentada
Mg^{++}	0,8—1,1	Diminuída

As aminas simpatomiméticas interagem com a digoxina porque estas duas classes de fármacos aumentam a probabilidade de ocorrer atividade de marca-passo cardíaco ectópica. É mais provável que ocorram arritmias cardíacas quando são utilizados agonistas β-adrenérgicos juntamente com digoxina. Os β-bloqueadores aumentam o risco de bradicardia e bloqueio nodal AV quando administrados com digoxina, não obstante o fato de ambos serem utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca.

Fármacos colinérgicos e anticolinérgicos alteram as respostas à digoxina. Os efeitos da digoxina sobre átrios, nó SA e nó AV são intensificados por agentes colinérgicos e antagonizados pelos anticolinérgicos. A toxicidade da digoxina pode ser subitamente aumentada pelo aumento do tônus vagal e pela alteração da distribuição de K^+ causados pelo suxametônio.

A espironolactona reduz a depuração de digoxina e esse efeito pode requerer uma dose menor de digoxina quando estes fármacos são utilizados simultaneamente. A espironolactona também pode interferir nos testes sorológicos para digoxina.

Parcela significativa da digoxina ingerida é metabolizada por bactérias entéricas, principalmente *Eubacterium lentum*, em aproximadamente 10% dos pacientes. Nestes, os antibióticos que inibem tais bactérias podem aumentar a quantidade de digoxina absorvida e, consequentemente, seu potencial de toxicidade. A eritromicina, outros macrolídeos e as tetraciclinas podem aumentar a concentração plasmática de digoxina. Em alguns casos, a interação entre antibióticos e digoxina faz duplicar as concentrações séricas desta última.

FÁRMACOS UTILIZADOS NA TERAPIA AGUDA DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Catecolaminas

Fármacos que estimulam receptores β-adrenérgicos, tais como a dobutamina e a dopamina, são cardiotônicos. É possível que ocorra uma resposta cronotrópica indesejável, embora menos provável que com o uso de outras catecolaminas, como a epinefrina. A dobutamina e a dopamina são empregadas no tratamento da insuficiência cardíaca em situação de emergência. A dobutamina é um agonista β_1-adrenérgico seletivo que responde pela resposta cardíaca inotrópica positiva, e seu efeito redutor da resistência vascular parece ser devido a um efeito β_2-adrenérgico. A ação da dobutamina em receptores α-adrenérgicos é complexa. O isômero (–) é um agonista α_1-adrenérgico, enquanto o isômero (+) é um antagonista α_1-adrenérgico. A combinação de ambos os isômeros na preparação clinicamente disponível garante principalmente o efeito β_1-adrenérgico do fármaco. Em doses baixas, a dopamina estimula seletivamente os receptores dopaminérgicos D_1. Este efeito é responsável pela vasodilatação dos vasos sanguíneos coronários, renais e mesentéricos. Doses mais altas de dopamina produzem um efeito geral mais intenso, estimulando receptores β_1-adrenérgicos e conduzindo a um efeito inotrópico. Finalmente, em doses ainda mais elevadas, a dopamina estimula significativamente os receptores α_1-adrenérgicos e aumenta a resistência vascular. A escolha da catecolamina depende bastante do *status* vascular do paciente. Os aspectos farmacológicos das catecolaminas são discutidos no Capítulo 6.

Nesiritida

A nesiritida é um peptídeo natriurético tipo B humano que é produzido pelo método do DNA recombinante. O fármaco liga-se à guanilato ciclase e a estimula associada à membrana, induzindo aumento dos níveis de 3´,5´-gu anosina monofosfato cíclico (GMPc) nos vasos sanguíneos.[6,9] Este aumento de GMPc promove o relaxamento da musculatura lisa vascular. A meia-vida do fármaco é de aproximadamente 18 minutos; contudo, seu efeito pode durar várias horas, sendo utilizado no controle agudo da insuficiência cardíaca.

Inanrinona e Milrinona

A inanrinona e a milrinona são fármacos bipiridínicos que apresentam ação inotrópica positiva no coração. As bipiridinas atuam

inibindo a fosfodiesterase III, também denominada *fosfodiesterase inibida por GMPc*. Como resultado dessa inibição, há elevação das concentrações cardíacas de AMPc, com efeito simpatomimético sobre o coração. A inanrinona e a milrinona também reduzem as pressões arterial e venosa devido à intensificação do relaxamento da musculatura lisa vascular, o que colabora para o alívio da insuficiência cardíaca. Este último efeito constitui o principal mecanismo operante em pacientes com insuficiência cardíaca.

A inanrinona e a milrinona estão disponíveis para uso intravenoso. Suas meias-vidas são de cerca de 4 a 6 horas (inanrinona) e 3 horas (milrinona). Os efeitos adversos da inanrinona incluem náusea e vômitos, trombocitopenia, hepatotoxicidade, arritmias cardíacas e febre. A milrinona é menos propensa a causar trombocitopenia e tende mais a causar arritmias. Os fármacos são empregados na clínica para usos de curta duração, especialmente nos casos em que o coração é refratário a outros agentes cardiotônicos e a resistência vascular está aumentada. Entretanto, estudos falharam em demonstrar benefícios em longo prazo, e há evidências indicando que a administração por período prolongado piora a sobrevida devido ao efeito arritmogênico desses fármacos.

Vasodilatadores de Atuação Direta

O nitroprussiato e a nitroglicerina são eventualmente utilizados no tratamento agudo da insuficiência cardíaca. Estes fármacos são discutidos nos Capítulos 28 (nitroprussiato) e 26 (nitroglicerina).

Sensibilizadores de Ca^{2+}

Embora ainda indisponível nos Estados Unidos, outra estratégia para tratar a insuficiência cardíaca consiste no uso de sensibilizadores de Ca^{2+}. Estes agentes aumentam a sensibilidade dos miofilamentos ao Ca^{2+} sem presença de sobrecarga intracelular de Ca^{2+} nem aumento da frequência cardíaca.[8] Resta constatar se estes fármacos se tornarão clinicamente úteis. A levosimendana é um fármaco experimental que atua por meio deste mecanismo.

IMPLICAÇÕES NA ODONTOLOGIA

Fatores de Estresse

O profissional deve empenhar-se na eliminação de estresses desnecessários aos pacientes cardíacos, principalmente a ansiedade ou a dor associada aos procedimentos odontológicos. Pacientes em tratamento de insuficiência cardíaca possuem função cardíaca limitada e correm risco especialmente em situações estressantes, uma vez que o estresse impõe uma maior carga de trabalho ao coração e estimula a liberação de catecolaminas endógenas. Ao aumentarem a probabilidade de atividade marca-passo ectópica no coração e, possivelmente, por diminuírem temporariamente as concentrações plasmáticas de K^+, as catecolaminas aumentam o risco de arritmias induzidas por digoxina. Sentimentos de medo e apreensão também podem aumentar a probabilidade de reações adversas centrais. Uma conclusão prática é que, em casos de provável estresse emocional ou dor, deve-se instituir terapia preemptiva com ansiolíticos ou analgésicos.

Interações Medicamentosas

O uso de catecolaminas em associação com anestésicos locais injetáveis para pacientes sob tratamento com digoxina não está contraindicado, mas deve ser realizado com especial cautela. É preciso observar a técnica apropriada de injeção a fim de evitar a injeção intravascular. Muitos fatores influenciam a decisão de adicionar um vasoconstritor a soluções de anestesia local, incluindo a capacidade de se obter uma anestesia adequada sem vasoconstritores e o volume de solução anestésica a ser utilizado. Para pacientes sob tratamento com digoxina, o maior perigo oferecido pelos vasoconstritores simpatomiméticos reside no fato de que a combinação desses fármacos aumenta o risco de arritmias cardíacas caso quantidades significativas de vasoconstritor passem para o espaço vascular.

Não é recomendável o uso de fios de retração gengival impregnados com epinefrina em pacientes em uso de digoxina. A doença cardíaca em geral já é uma contraindicação para seu uso. Quantidades consideráveis de vasoconstritor podem ser absorvidas sistemicamente a partir desses fios, havendo possibilidade significativa de desenvolvimento de arritmias cardíacas. Caso seja necessário usar fios de retração hemostáticos em pacientes sob tratamento com digoxina, estes devem ser impregnados com um adstringente em vez do vasoconstritor.

Os efeitos da digoxina sobre o nó SA, os átrios e o nó AV são mediados principalmente pelo nervo vago. Muitos dos efeitos benéficos exercidos pela digoxina dependem de influências vagais, especialmente no tratamento da fibrilação atrial. A terapia com digoxina pode ser afetada por fármacos muscarínicos e antimuscarínicos. Antissialagogos como atropina e metantelina não devem ser utilizados para pacientes em tratamento com digoxina, uma vez que tendem a reduzir os efeitos do fármaco. Agonistas muscarínicos como a pilocarpina intensificam o efeito da digoxina sobre o nó SA, os átrios e o nó AV.

A terapia com antibióticos pode alterar a flora intestinal e, ao fazê-lo, aumentar a absorção da digoxina em pacientes cuja flora gastrintestinal metaboliza o fármaco. Este efeito é apresentado pela eritromicina e presumivelmente também por outros macrolídeos. As tetraciclinas também parecem interagir através deste mecanismo. Diante de uma necessidade, a terapia antibiótica concomitante, especialmente com eritromicina (ou outro macrolídeo) ou um antibiótico de amplo espectro, deve ser empreendida com a devida competência, dada a possibilidade de interação com a digoxina. Outras interações medicamentosas odontológicas são discutidas nos capítulos em que outros fármacos aqui mencionados são discutidos com maior detalhamento.

Efeitos Adversos de Importância Odontológica

A salivação excessiva pode ser um sinal indicativo de intoxicação causada por digoxina. Os efeitos adversos relacionados à prática odontológica para outros fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardíaca são discutidos nos Capítulos 27 e 28.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA

Nome não Comercial (Genérico)	*Nome Comercial (Marca)*
Diuréticos (ver diuréticos de alça e tiazídicos, Cap. 27)	
Inibidores de ECA	
Benazepril	Lotensin
Captopril	Capoten, Captotec, Hipoten, outros
Enalapril	Enaprotec, Renitec, outros
Fosinopril	Fosipraz, Monopril
Lisinopril	Lisinovil, Prilcor, Prinivil, outros
Moexipril*	—
Perindopril	Coversyl
Quinapril	Accupril
Ramipril	Ecator, Triatec
Trandolapril	Gopten
Bloqueadores de receptor de angiotensina II	
Candesartana	Atacand, Blopress
Eprosartana*	—
Irbesartana	Aprovel, Ávapro
Losartana	Aradois, Cozaar, Losartion, Zaarpress, outros
Olmesartana	Benicar, Olmetec
Telmisartana	Micardis
Valsartana	Diovan

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA INSUFICIÊNCIA CARDÍACA — Continuação

Nome não Comercial (Genérico)	*Nome Comercial (Marca)*
β-bloqueadores	
Bisoprolol	Concor
Carvedilol	Carvedilat, Coreg, Karvil, outros
Metoprolol	Lopressor, Seloken, Selozok
Antagonistas de aldosterona	
Eplerenona[i]	—
Espironolactona	Aldactone, Aldosterin, Spiroctan
Vasodilatadores de ação direta	
Hidralazina	Apresolina, Nepresol
Isossorbida	Angil
Dinitrato de isossorbida	Angil, Isordil
Nitrato de isossorbida	Cincordil, Coronar, Monocordil
Glicosídeos cardíacos	
Digoxina	Digobal, Digox
Betametildigoxina	Lanitop
Fármacos para tratamento agudo	
Dobutamina	Dobtan, Dobutanil, Hibutan, outros
Dopamina	Dopacris, Dopimex
Inanrinona[i]	—
Milrinona	Primacor
Nesiritida	Natrecor
Nitroglicerina	Nitroderm, Tridil
Nitroprussiato	Nipride, Nitroprus

[i]Nota da Revisão Científica: Não disponível no Brasil atualmente.
ECA, enzima conversora de angiotensina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ahmed A, Rich MW, Fleg JL, et al: Ancillary Digitalis Investigation Group Trial: Effects of digoxin on morbidity and mortality in diastolic heart failure: the ancillary digitalis investigation group trial, *Circulation* 114:397-403, 2006.
2. Ahmed A, Rich MW, Love TE, et al: Digoxin and reduction in mortality in hospitalization in heart failure: a comprehensive post hoc analysis of the DIG trial, *Eur Heart J* 27:178-186, 2005.
3. BiDil for heart failure. *Med Lett Drug Ther* 47:77-78, 2005.
4. Birks EJ, Tansley PD, Hardy J, et al: Left ventricular assist device and drug therapy for the reversal of heart failure, *N Engl J Med* 355:1873-1884, 2006.
5. Cattell M, Gold H: The influence of digitalis glucosides on the force of contraction of mammalian cardiac muscle, *J Pharmacol Exp Ther* 62:116-125, 1938.
6. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP: Nesiritide Study Group: Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure, *N Engl J Med* 343:246-253, 2000.
7. Drugs for treatment of heart failure, *Treatment Guidelines Med Lett* 4:1-4, 2006.
8. Erhardt L: An emerging role for calcium sensitization in the treatment of heart failure, *Expert Opin Invest Drugs* 14:659-670, 2005.
9. Feldman DS, Sun B: Practical application of human B-type natriuretic peptide as a therapeutic intervention in the perioperative setting, *Heart Fail Rev* 9:203-208, 2004.
10. Jessup M, Brozena S: Medical progress: heart failure, *N Engl J Med* 348:2007-2018, 2003.
11. Kelly RA, Smith TV: Antibody therapies for drug overdose. In Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, et al, editors: *Therapeutic immunology*, Boston, 2001, Blackwell Scientific.
12. Lygren B, Tasken K: Compartmentalized cAMP signaling is important in the regulation of Ca(2+) cycling in the heart, *Biochem Soc Trans* 34:489-491, 2006.
13. McMurray JJV, O'Meara E: Treatment of heart failure with spironolactone—trial and tribulations, *N Engl J Med* 351:526-528, 2004.
14. Mason DT: Regulation of cardiac performance in clinical heart disease: interactions between contractile state mechanical abnormalities and ventricular compensatory mechanisms, *Am J Cardiol* 32:437-448, 1973.
15. SOLVD investigators: Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure, *N Engl J Med* 325:293-302, 1991.
16. Sonnenblick EH, Williams JF Jr, Glick G, et al: Studies on digitalis, XV: effects of cardiac glycosides on myocardial force-velocity relations in the nonfailing human heart, *Circulation* 34:532-539, 1966.
17. Taylor AL, Ziesche S, Yancy C, et al: African-American Heart Trial Investigators: Combination of isosorbide dinitrate and hydralazine in blacks with heart failure, *N Engl J Med* 351:2049-2057, 2004.
18. Thohan V, Torre-Amione G, Koerner MM: Aldosterone antagonism and congestive heart failure: a new look at an old therapy, *Curr Opin Cardiol* 19:301-308, 2004.
19. Withering W: An account of the foxglove, and some of its medical uses; with practical remarks on dropsy, and other diseases, London, 1785, CGJ and J Robinson (reprinted in *Med Classics* 2:305-443, 1937).
20. Xiao R-P, Zhu W, Zheng M, et al: Subtype-specific β-adrenoceptor signaling pathways in the heart and their potential clinical implications, *Trends Pharmacol Sci* 25:358-365, 2004.
21. Yano M, Yamamoto T, Ikemoto N, et al: Abnormal ryanodine receptor function in heart failure, *Pharmacol Therap* 107:377-391, 2005.

BIBLIOGRAFIA

Colucci WS, editor: *Atlas of heart failure*, Philadelphia, 2007, Current Medical Group.

Fonarow GC, guest editor: Neurohumoral modulators in heart failure, *Heart Fail Clin*, vol 1, Philadelphia, 2005, Elsevier.

Greenberg BH, Barnard DD: Contemporary diagnosis and management of heart failure, ed 3, Newtown, PA, 2005, Handbooks in Health Care Co.

CAPÍTULO 26

Fármacos Antianginosos

EILEEN L. WATSON E FRANK J. DOWD

A angina de peito (do latim *angina pectoris*, significa literalmente "dor no peito") usualmente manifesta-se como uma dor forte, transitória, retroesternal, que às vezes se irradia para o braço esquerdo, dorso ou mandíbula. A angina é frequentemente acompanhada de medo, ansiedade, sensação de sufocação e de aperto no peito. O tipo e a intensidade da dor variam amplamente entre os indivíduos, e alguns episódios isquêmicos podem ocorrer sem sintomas evidentes. A dor e as alterações eletrocardiográficas associadas (p. ex., depressão no segmento ST) resultam de isquemia (hipóxia) em alguma área do miocárdio, usualmente a área subendocárdica. A causa patológica mais frequente de angina é a aterosclerose das artérias coronárias epicárdicas, resultando em redução do fluxo sanguíneo e do fornecimento de oxigênio a uma região do miocárdio. A angina também pode resultar de vasospasmo; a vasoconstrição coronariana normalmente ocorre no local aterosclerótico da artéria.

Como mostrado na Figura 26-1, a resposta normal a um aumento na demanda de oxigênio pelo miocárdio consiste em vasodilatação dos pequenos vasos de resistência coronarianos, aumento do fluxo sanguíneo e aumento do fornecimento de oxigênio. Por outro lado, em um paciente com angina clássica com episódios induzidos por esforço, uma esclerose significativa (estreitamento do diâmetro luminal >70%) nas grandes artérias de condutância impede um aumento na vasodilatação em resposta ao trabalho aumentado do miocárdio, pois os vasos de resistência pós-estenose já se encontram dilatados. Assim, a demanda resultante de oxigênio não pode ser atendida. A Figura 26-1 mostra os determinantes cardíacos do consumo de oxigênio e os fatores que podem afetá-los.

A pressão intraventricular é um determinante importante do fluxo nas regiões subendocárdicas em função da compressão dos vasos sanguíneos na área envolvida. O fluxo sanguíneo coronariano ocorre principalmente durante a diástole, quando a pressão intraventricular é menor. O aumento da frequência cardíaca diminui o tempo de diástole, mais do que o de sístole, e implica aumento da demanda de oxigênio em conjunto com a taxa aumentada de metabolismo. O trabalho ventricular e a demanda de oxigênio também são afetados por alterações no tamanho do ventrículo. Por fim, o *status* inotrópico do miocárdio também afeta o consumo de oxigênio. O sistema nervoso simpático exerce controle importante da contratilidade do miocárdio, por meio da liberação de catecolaminas.

A discussão detalhada das alterações específicas nos determinantes do consumo de oxigênio miocárdico provocadas por cada um dos fatores que podem precipitar uma crise anginosa está além do escopo deste capítulo. É suficiente dizer que qualquer fator que comprometa o equilíbrio entre a demanda e o fornecimento de oxigênio pode causar uma crise de angina. A dor anginosa pode ocorrer com exercício, desconforto emocional, exposição ao frio, após refeições ou o fumo. Alguns indivíduos apresentam crises noturnas de angina, provavelmente pelo fato de que a posição supina pode aumentar o retorno venoso e o trabalho cardíaco. As crises de angina em pacientes suscetíveis também podem resultar de automedicação com vários fármacos ou drogas de abuso, como a cocaína, e medicamentos para resfriados que contêm agentes simpatomiméticos.

Há três tipos de angina de peito: angina estável crônica (angina clássica de esforço), angina variante (de Prinzmetal) e angina instável (também conhecida como *angina pré-infarto, síndrome coronariana intermediária*, *insuficiência coronariana aguda* e *angina acelerada*). A angina estável crônica ocorre em pacientes que apresentam doença arterial coronariana aterosclerótica fixa. Esses indivíduos podem sentir dor quando a necessidade de oxigênio pelo miocárdio alcança um dado valor estável. A angina variante ocorre como resultado de espasmo de uma artéria coronária e diminuição subsequente no fluxo sanguíneo coronariano e no fornecimento de oxigênio. Esses pacientes normalmente também apresentam aterosclerose coronariana, embora possa ser mínima em alguns. A angina variante é caracterizada por dor no peito em repouso e, frequentemente, durante o sono. O terceiro tipo, angina instável, refere-se a um novo início de angina forte, frequente; à dor anginosa em repouso; ou a um agravamento súbito da dor em um paciente com prévia angina estável de exercício.[18] A angina instável é, na maior parte das vezes, causada por uma agregação plaquetária súbita ou êmbolos plaquetários em vasos coronarianos. A maioria desses pacientes apresenta doença arterial coronariana grave; pode haver também participação de espasmo coronariano. Dos pacientes com dor no peito, 30% possuem angina instável, e estima-se que 20% desses pacientes terão um infarto do miocárdio em um ano, e a maioria, dentro de um mês.[11] Estudos mais recentes sugerem que, em comparação ao tratamento conservador, o tratamento invasivo precoce de pacientes com angina instável usando angiografia coronariana com ou sem revascularização reduz a mortalidade em 2 anos e a ocorrência de infarto do miocárdio em 5 anos.[10]

Seis classes de fármacos são utilizadas no tratamento da angina de peito. A Figura 26-2 ilustra os sítios de ação dos bloqueadores de receptores β-adrenérgicos, bloqueadores dos canais de Ca^{2+} (BCCs) e nitratos/nitritos. A primeira classe, nitratos e nitritos orgânicos, compreende fármacos (p. ex., nitroglicerina sublingual) que fornecem alívio imediato dos sintomas de angina ou são utilizados de maneira profilática para evitar uma crise. Essa classe inclui ainda formulações de nitratos (p. ex., nitroglicerina tópica, dinitrato de isossorbida oral) que são utilizadas para proteção de longo prazo de episódios anginosos.

A segunda classe encerra os agentes bloqueadores de receptores β-adrenérgicos (β-bloqueadores). Estes fármacos são administrados cronicamente, frequentemente em combinação com nitratos orgânicos, para diminuir a frequência e a gravidade dos episódios de angina.

A terceira classe de fármacos utilizada no tratamento de angina compreende os bloqueadores de canais de cálcio (BCCs). Esta classe inclui verapamil, diltiazem, nifedipina e outros. Esses agentes, de forma similar aos β-bloqueadores, são utilizados de maneira profilática no tratamento da angina.

A quarta classe de fármacos afeta os mecanismos de coagulação e inclui a aspirina, outros fármacos antiplaquetários e anticoa-

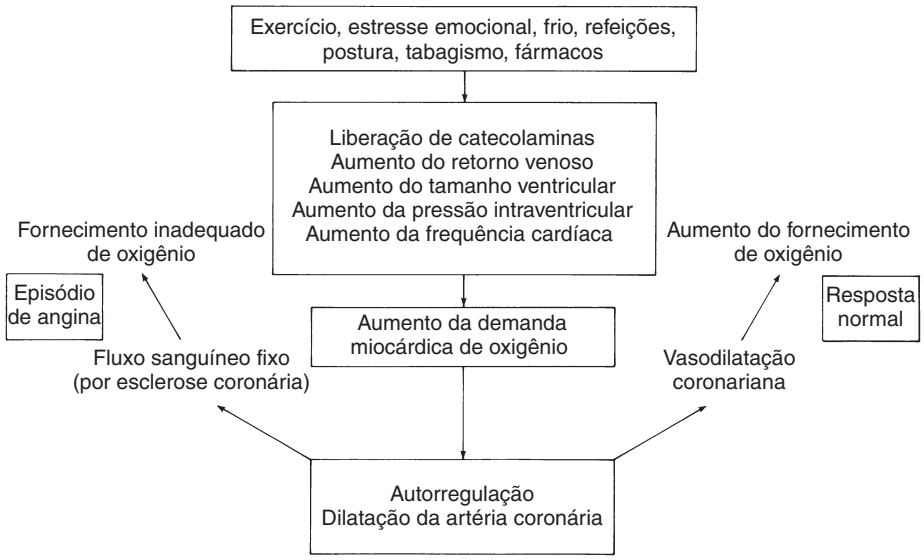


FIGURA **26-1** Características fisiopatológicas e causas precipitantes da angina de peito clássica.

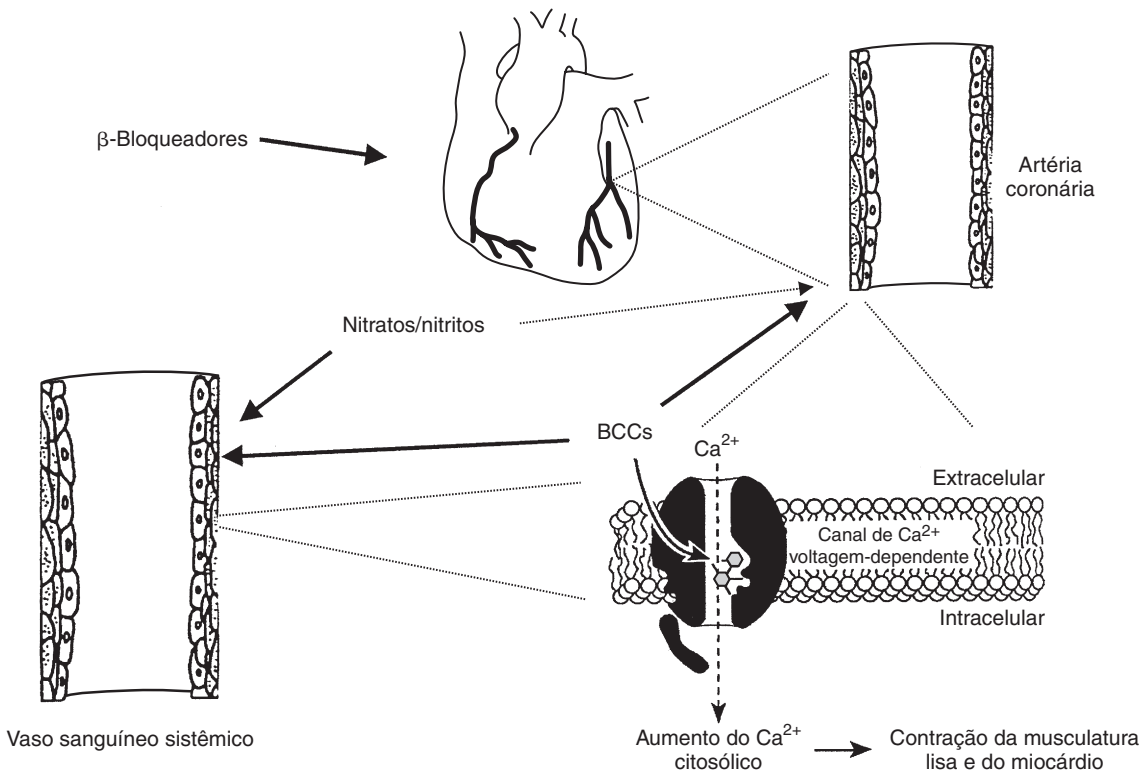


FIGURA **26-2** Sítios de ação para bloqueadores de receptores β-adrenérgicos, bloqueadores de canais de Ca^{2+} (BCC*s*) e nitratos/nitritos. Os β-bloqueadores reduzem a frequência e a contratilidade cardíaca, reduzindo a demanda energética e de oxigênio do coração. Os BCCs reduzem a vasoconstrição em vasos coronarianos e não coronarianos, aumentado o fluxo sanguíneo pelas coronárias e reduzindo a carga cardíaca. Os nitratos/nitritos agem principalmente sobre vasos sanguíneos sistêmicos, reduzindo a carga cardíaca. Seu efeito sobre as artérias coronárias é de importância menor no alívio da angina clássica, mas tem desempenho importante na angina variante. Três níveis anatômicos estão ilustrados: anatomia cardíaca, camadas celulares das paredes dos vasos sanguíneos e a membrana celular da musculatura lisa de um vaso sanguíneo mostrando um canal de Ca^{2+} e o efeito dos BCCs na inibição da entrada de Ca^{2+}.

gulantes. A aspirina é utilizada no tratamento da angina estável e instável. As características farmacológicas da angina são discutidas com detalhes no Capítulo 21. Ela age inibindo a agregação plaquetária por meio de inibição irreversível da cicloxigenase.

A quinta classe é representada pela ranolazina, que foi aprovada pela U.S. Food and Drug Administration em 2006 para o tratamento de angina crônica em pacientes refratários a outros tipos de tratamento. A sexta classe é representada pela trimetazidina, um novo fármaco anti-isquêmico com características não relacionadas com as alterações na relação entre a demanda e o fornecimento de oxigênio para o miocárdio.[3] A trimetazidina é considerada um agente metabólico que modifica o uso de subs-

tratos energéticos na insuficiência cardíaca crônica.[1] Este fármaco pode reduzir a oxidação de ácidos graxos livres por inibição da enzima 3-cetoacil coenzima A tiolase de cadeia longa, que é essencial para a via β-oxidativa. A trimetazidina apresenta poucos efeitos colaterais e não tem características vasodilatadoras notáveis em repouso nem durante exercício dinâmico.[15]

NITRITOS E NITRATOS

O nitrito de amila começou a ser utilizado para o tratamento de angina de peito em 1867, e a nitroglicerina (trinitrato de glicerila) em 1879. Desde então, a nitroglicerina tem permanecido como o fármaco de escolha para alívio dos sintomas agudos da angina de peito. A nitroglicerina pode ser administrada por via sublingual sob forma de comprimido ou aerossol, e tem ação de início rápido e curta duração. Vários nitratos orgânicos e formulações de nitroglicerina de liberação sustentada foram desenvolvidos em uma tentativa de se encontrar uma preparação adequada e de longa duração para controlar e prevenir a dor anginosa. O nitrito de amila é utilizado por inalação em caso de angina de peito. O seu uso no tratamento de envenenamento por cianeto é discutido no Capítulo 52.

Química

Do ponto de vista químico, a nitroglicerina é um composto simples. A Figura 26-3 mostra a sua estrutura e, para comparação, as estruturas de alguns outros nitratos orgânicos comercializados para administração por vias oral, tópica, sublingual, bucal, inalatória ou intravenosa. Todos os nitritos e nitratos com atividade antianginosa são ésteres de ácido nitroso ou nítrico. Os nitratos e nitritos orgânicos podem ser metabolizados, liberando o radical livre óxido nítrico (NO). Pesquisas realizadas nessa área levaram Robert Furchgott, Louis Ignarro e Ferid Murad a receberem o Prêmio Nobel de Fisiologia/Medicina em 1998 pela descoberta do NO como uma molécula sinalizadora no sistema cardiovascular. Os estudos anteriores haviam identificado uma substância com propriedades vasodilatadoras liberadas pelas células endoteliais que foi denominada *fator de relaxamento derivado do endotélio* (EDRF, *endothelium-derived relaxing factor*). Evidências experimentais oriundas de diversos laboratórios indicaram que o fator de relaxamento derivado do endotélio era o NO.[12] O NO é o intermediário ativo dos nitratos e nitritos vasoativos, que são em conjunto propriamente denominados *nitrovasodilatadores* (ver Fig. 8-3 para informações adicionais sobre o NO).

Efeitos Farmacológicos

Os efeitos farmacológicos de todos os membros desta classe são similares e resultam das ações do NO liberado por reações de desnitração dos compostos de origem nos tecidos. É provável que a enzima aldeído desidrogenase mitocôndrica tenha um papel fundamental na síntese de NO oriundo da bioativação da nitroglicerina, resultando em dilatação dos vasos sanguíneos.[6] Demonstrou-se que o NO estimula a síntese de 3´,5´-guanosina monofosfato cíclico (GMPc) por ação direta da guanilil ciclase citosólica, ou por ação indireta, pela conversão a S-nitrosotióis os quais, por sua vez, estimulam essa enzima (Fig. 26-4; ver também Fig. 8-3).O GMPc inicia uma cascata de reações envolvendo proteína quinases GMPc-dependentes, levando a diversas respostas celulares que culminam em relaxamento da musculatura lisa vascular.

A ação mais importante dos nitrovasodilatadores é o relaxamento direto da musculatura lisa vascular pelo metabólito NO, provocando dilatação inicialmente de veias, em pequenas concentrações, e a seguir de artérias, em concentrações mais altas. A nitroglicerina provoca graus variados de alterações no fluxo coronariano em corações sadios e doentes de mamíferos. Sua eficácia nos diversos tipos de angina é atribuída, em parte, a um aumento preferencial no fornecimento de oxigênio a áreas isquêmicas, com efeitos variáveis sobre o fluxo sanguíneo coronariano total. Entretanto, seu efeito mais importante é a redução no tônus venoso, resultando em diminuição da pressão venosa, da pressão arterial pulmonar e da pressão de enchimento diastólico final. Esses efeitos conduzem a uma diminuição do volume ventricular, acarretando decréscimo na tensão intramiocárdica e declínio da demanda de oxigênio pelo miocárdio. Os nitrovasodilatadores tendem a causar redistribuição do fluxo sanguíneo coronariano para as áreas mais isquêmicas. Como descrito anteriormente, a musculatura lisa arterial também é relaxada por esses fármacos, embora em magnitude menor do que a musculatura lisa venosa. A eficácia dos nitratos e nitritos em aliviar a angina variante deve-se provavelmente a um alívio direto do espasmo de artérias coronárias.

Os nitritos e nitratos também relaxam a musculatura lisa não vascular, como a musculatura lisa brônquica, biliar e gastrintestinal. Essa ação fundamenta o uso de nitratos (p. ex., dinitrato de isossorbida) para tratamento de espasmos esofágicos. No entanto, o principal uso desses fármacos fundamenta-se em suas ações cardiovasculares.

Absorção, Destino e Eliminação

A nitroglicerina é rapidamente absorvida após administração sublingual (início de ação em 1 a 3 minutos, duração de 30 a 60 minutos). Uma vantagem do aerossol *spray* em relação ao comprimido sublingual é a melhor absorção em pacientes com membranas mucosas ressecadas. A nitroglicerina tem início de ação muito mais lento quando aplicada topicamente sobre a pele em forma de adesivo transdérmico ou loção, mas o efeito é comparativamente mais duradouro. Embora os nitratos orgânicos administrados por via oral sejam imediatamente absorvidos, sofrem extensa metabolização de primeira passagem no fígado.

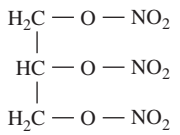
Além de sofrerem reações de desnitração nos tecidos, os nitratos são metabolizados no fígado pela enzima glutationa-nitrato orgânico redutase. Os produtos da biotransformação hepática, incluindo os íons nitrito liberados, são muito menos eficazes que os compostos originais; eles são subsequentemente eliminados na urina, pelo menos em parte na forma de conjugados com ácido glicurônico. Em constraste, o metabólito principal do dinitrato de isossorbida (o mononitrato) é responsável pela maioria de suas ações. Atualmente, o mononitrato isoladamente está disponível para uso clínico.

Fármacos de Ação Prolongada

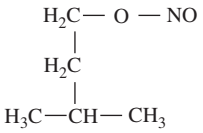
Embora a nitroglicerina sublingual seja muito eficaz para o tratamento de episódios agudos de angina, sua curta duração de ação não permite uso em profilaxia de longo prazo. Várias formulações de nitratos para administração oral têm sido comercializadas ao longo do tempo para a prevenção de crises anginosas. Os efeitos vasodilatadores do dinitrato de isossorbida foram descobertos na década de 1930, e o fármaco foi introduzido na década de 1960 em formulação oral. Quando administrado por via sublingual, o dinitrato de isossorbida (Fig. 26-3) apresenta efeito comparável ao da nitroglicerina. Quando administrado por via oral nas doses recomendadas, esse composto não oferecia proteção contra a angina induzida pelo exercício. No entanto, investigações subsequentes mostraram que doses elevadas de dinitrato de isossorbida (e nitroglicerina) aumentam a tolerância ao exercício em pacientes com angina. Deve-se atentar que, com o aumento da dose, há aumento concomitante na possibilidade de toxicidade pelo fármaco.

A vantagem dos mononitratos de ação prolongada mais recentes, que são os principais metabólitos ativos do dinitrato de isossorbida, consiste em sua maior biodisponibilidade, pois evitam o efeito de primeira passagem hepático. O mononitrato-5-isossorbida, que é pelo menos tão eficaz quanto o dinitrato de isossorbida, está disponível na forma de comprimidos de liberação imediata e em formulação de liberação sustentada para administração uma vez ao dia. Dentro de alguns minutos observa-se a eficácia clínica de uma dose única de mononitrato de isossorbida composto por uma forma de 30% de liberação imediata e 70% de liberação sustentada, aumentando a capacidade de trabalho e de exercício.[2] Evidências mais recentes indicam que os nitratos reduzem a adesão e a agregação plaquetária em pacientes após infarto agudo do miocárdio, sugerindo um possível benefício adicional dos nitratos.[9]

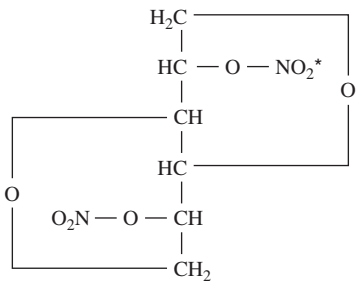
Para evitar o efeito de primeira passagem que ocorre com os nitratos que são administrados por via oral, existem outras formas farmacêuticas da nitroglicerina. A primeira delas, a pomada de nitroglicerina, é efetiva profilaticamente, mas deve ser adminis-



Nitroglicerina
(B, C, D, IV, P, S, CS)



Nitrito de amila
(In)



Dinitrato de isossorbida
(C, CS, CM, CO)

*O grupo nitrato é substituído por um átomo de hidrogênio no **mononitrato de isossorbida** (C, CO).

FIGURA **26-3** Fórmulas estruturais e métodos de administração[i] de nitratos orgânicos selecionados e do nitrito de amila. *B*, comprimido bucal (transmucoso); C, cápsula ou comprimido de liberação sustentada; *CM*, comprimido mastigável; CO, comprimido ou cápsula oral; *D*, disco transdérmico; *In*, inalatório; *IV*, injeção intravenosa; *P*, pomada; *S*, *spray* lingual; CS, comprimido sublingual.

[i]Nota da Revisão Científica: Alguns dos métodos citados não estão disponíveis atualmente no Brasil.

trada a cada 3 a 4 horas. Posteriormente, foi desenvolvida a nitroglicerina transdérmica, comercializada sob a forma de adesivo. Quando aplicado na pele, o adesivo transdérmico libera nitroglicerina lentamente durante um período de 24 horas. Esse tipo de formulação minimiza o potencial de toxicidade inerente à administração oral de grandes doses, e supera a inconveniência de ter que aplicar a pomada frequentemente. A nitroglicerina também é comercializada como uma preparação transmucosa. O fármaco é liberado a partir de uma matriz de maneira sustentada quando colocado entre o lábio superior e os dentes. A deglutição ou mastigação dessa formulação do fármaco aumenta a sua taxa de absorção, podendo levar a efeitos tóxicos. As vantagens dessa preparação são o rápido início e a longa duração de ação.

Um problema observado em todas as preparações de ação prolongada é o desenvolvimento de tolerância. Estudos *in vitro* sugerem que possíveis causas incluem uma expansão do volume e tolerância tecidual resultante, em parte, de modificações enzimáticas. Tal tolerância não é observada com a administração intermitente de nitroglicerina sublingual. A administração transdérmica intermitente (12 horas "com", 12 horas "sem") tem sido utilizada para evitar o desenvolvimento de tolerância. Entretanto, algumas questões ainda são motivo de preocupação, como o risco aumentado de precipitar angina instável e infarto do miocárdio durante os períodos sem fármaco, especialmente se estes ocorrerem durante as primeiras horas da manhã.

Os nitratos podem ser utilizados no tratamento profilático de pacientes com angina de peito, uma vez que sua eficácia está bem estabelecida. No entanto, o seu uso está associado a alguns inconvenientes de ordem prática como absorção variável, curta duração de ação, indução de cefaleia, desenvolvimento de tolerância e possível fenômeno de rebote com a administração intermitente. Deve-se considerar também a conveniência do paciente com relação ao esquema de tratamento. A administração de formulações de liberação controlada que fornecem concentrações suficientemente altas de nitrato durante parte do dia, seguida por intervalos com concentrações baixas, em vez de ausência de nitrato, pode evitar a tolerância e o fenômeno de rebote e proporcionar uma duração de ação suficientemente longa com um esquema conveniente de administração uma vez ao dia. A combinação de formulações de liberação imediata e sustentada, usada uma vez ao dia, produz um início rápido de ação e um maior período durante o qual as concentrações de nitrato são suficientes para evitar isquemia durante a parte ativa do dia.[2] Durante a noite, os níveis de nitrato diminuem, porém oferecem certo grau de proteção com baixo risco de desenvolver tolerância.

Efeitos Adversos

Quase todos os efeitos colaterais desses fármacos resultam diretamente de seus efeitos sobre o sistema cardiovascular. O efeito adverso mais comum é a cefaleia, devida à dilatação das artérias meníngeas, e pode ser muito grave.[16] Alguns pacientes podem desenvolver tolerância a esse efeito antes que a tolerância aos outros efeitos cardiovasculares aconteça. Após a administração do fármaco, pode haver hipotensão ortostática com taquicardia reflexa, isquemia cerebral, fraqueza, tontura, rubor e síncope. A síncope é possível de acontecer se o paciente mantiver-se em pé e imóvel ao ingerir o fármaco ou se tiver ingerido bebidas alcóolicas. Os nitratos não devem ser administrados em pacientes em uso de sildenafil (Viagra, outros), pois pode haver hipotensão de longa duração. Uma hipotensão significativa pode causar dor anginosa se o fluxo sanguíneo coronariano estiver comprometido. Como esse fármaco reduz drasticamente o fluxo sanguíneo placentário, o uso de nitrito de amila está contraindicado para mulheres durante a gestação (risco na gestação categoria X; Tabela 3-7).

Os íons nitrito e doses elevadas de nitratos rapidamente oxidam a hemoglobina a metemoglobina; grandes quantidades desta última podem causar grave redução da capacidade de transporte de oxigênio do sangue, resultando em hipóxia anêmica. As crianças são particulamente sensíveis a este efeito dos nitratos em função da sua relativa incapacidade de reduzir a metemoglobina para regenerar hemoglobina. Ocasionalmente, os nitratos podem causar *rash* cutâneo, particularmente a nitroglicerina tópica.

FÁRMACOS BLOQUEADORES DE RECEPTORES β-ADRENÉRGICOS

A história e a farmacologia dos agentes β-bloqueadores são revisadas detalhadamente no Capítulo 7. Além disso, o uso desses compostos no tratamento de arritmias cardíacas e hipertensão é discutido nos Capítulos 24 e 28. Assim, a discussão no presente capítulo limita-se ao papel desses fármacos no tratamento da angina de peito.

Existem diversos β-bloqueadores que podem ser utilizados no tratamento da angina de peito. Todos esses fármacos, independentemente de terem ou não atividade agonista parcial, ações estabilizadoras da membrana ou características de bloqueio seletivo ou geral dos receptores β-adrenérgicos, podem aumentar a capacidade de pacientes com angina de peito realizarem esforços sem dor. Alguns dos agentes mais utilizados com esse propósito incluem

propranolol, metoprolol, atenolol e nadolol. A opção por β-bloqueadores depende de outros fatores clínicos. Os agentes cardiosseletivos são vantajosos para pacientes com doença pulmonar ou doença vascular periférica. No entanto, deve-se atentar para a dose utilizada, uma vez que todos os fármacos β-bloqueadores apresentam efeitos não seletivos quando em doses elevadas (Cap. 7).

Efeitos Farmacológicos

Como o exercício e o estresse emocional são possíveis fatores precipitantes da angina (Fig. 26-1), um aumento na atividade do sistema nervoso simpático pode desencadear crises anginosas em indivíduos suscetíveis. O bloqueio das respostas adrenérgicas pode ser benéfico no tratamento dessa condição. Os efeitos dos β-bloqueadores úteis para o tratamento da angina incluem redução da frequência cardíaca e proteção contra taquicardia reflexa, diminuição da contratilidade miocárdica e do débito cardíaco e, em alguns casos, redução da pressão arterial. Esses efeitos são mais acentuados quando a atividade simpática está elevada, como durante exercício ou estresse emocional. O fluxo sanguíneo coronariano total pode ser reduzido após bloqueio dos receptores β, mas essa redução no fluxo parece ocorrer em áreas bem perfundidas e não ser prejudicial na angina clássica. Entretanto, a vasoconstrição induzida pelo fármaco (por uma não oposição da atividade dos receptores α) pode ser problemática para pacientes com angina variante.

O efeito benéfico dos fármacos bloqueadores de receptores β na angina provavelmente resulta de sua ação comum: bloqueio dos receptores β-adrenérgicos cardíacos. Embora o bloqueio β-adrenérgico melhore a tolerância ao exercício e atenue as alterações na frequência cardíaca e na pressão arterial, há diminuição do produto frequência-pressão (frequência cardíaca × pressão arterial sistólica) no qual a dor aparece. Esse achado pode explicar por que a tolerância ao esforço aumenta menos do que o esperado com base em medidas cardiovasculares simples isoladas.

Absorção, Destino e Eliminação

A absorção, o destino e a eliminação dos antagonistas de receptores β-adrenérgicos são discutidos no Capítulo 7.

Uso no Tratamento da Angina

Como mencionado anteriormente, a maioria dos β-bloqueadores é eficaz no tratamento dos vários tipos de angina de peito. O seu uso é questionável, no entanto, no tratamento da angina variante na ausência de outros fármacos. A administração crônica de β-bloqueadores pode fazer com que as crises de angina sejam menos frequentes e que cada crise seja menos intensa. Apesar disso, os pacientes tratados cronicamente com agentes β-bloqueadores normalmente ainda precisam de nitroglicerina para o tratamento de crises anginosas agudas. A combinação de um antagonista β-adrenérgico com nitroglicerina ou um fármaco relacionado traz bons resultados, pois os fármacos apresentam mecanismos de ação diferentes. Além disso, os nitratos e os antagonistas β-adrenérgicos em conjunto podem ser particularmente eficazes, pois os β-bloqueadores inibem a taquicardia reflexa causada pelos nitratos, e estes por sua vez (ao causarem vasodilatação) reduzem a pré- e a pós-carga cardíacas e tendem a reduzir o impacto de um efeito inotrópico negativo causado pelo bloqueio dos receptores β.

Efeitos Adversos

Como mencionado no Capítulo 7, o bloqueio de receptores β pode causar broncoconstrição ou impedir a resposta normal à hipoglicemia provocada pela insulina em pacientes suscetíveis. Esses problemas são menos graves com o uso de bloqueadores β_1 seletivos, como o metoprolol, que têm sido utilizados sem efeitos adversos importantes em pacientes com doença broncoespástica. Entretanto, os fármacos como o metoprolol são β_1-seletivos, mas não β_1-específicos, e são capazes de provocar broncospasmo em pacientes suscetíveis. Como a glicogenólise e a gliconeogênese hepáticas são mediadas principalmente pela estimulação de receptores β_2-adrenérgicos, há um menor risco de reações hipoglicêmicas em pacientes diabéticos com o uso de bloqueadores β_1-seletivos do que com bloqueadores β não-seletivos.

Um problema observado com bloqueadores seletivos e não seletivos, uma vez que eles estão relacionados à inibição dos receptores β cardíacos, é a possibilidade de causarem uma grave depressão do miocárdio e insuficiência cardíaca se as doses iniciais forem muito elevadas ou se houver incompetência miocárdica concomitante (ver Cap. 25 para uma discussão sobre o uso de β-bloqueadores no tratamento de insuficiência cardíaca). Por essa razão, as doses devem ser gradualmente aumentadas até que sejam alcançadas as concentrações que forneçam efeitos terapêuticos para o tratamento de manutenção da angina. A interrupção súbita dos β-bloqueadores pode associar-se com superestimulação de rebote do coração, agravamento da angina e infarto do miocárdio.

BLOQUEADORES DE CANAIS DE CA^{2+}

Os BCCs são também denominados *bloqueadores de entrada de* Ca^{2+} e, de forma menos precisa, *antagonistas do* Ca^{2+}. Esses fármacos exercem seus efeitos nos canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes na musculatura lisa vascular e músculo cardíaco (Fig. 26-2). Esta classe de fármacos (Fig. 26-5) compreende verapamil, nifedipina, diltiazem e vários outros agentes. Muitos desses compostos mostram-se eficazes no tratamento profilático da angina de esforço estável crônica, angina variante e angina instável. Eles também são úteis no tratamento de outras doenças cardiovasculares, como taquiarritmias supraventriculares e hipertensão (Caps. 24 e 28). Outras indicações para alguns BCCs incluem doença vascular periférica, hipertensão pulmonar, cardiomiopatia hipertrófica e vasospasmo cerebral após hemorragia subaracnoide.

Química e Classificação

O verapamil, o primeiro BCC desenvolvido, é um derivado difenilalquilamina. O verapamil é o único membro desse tipo clinicamente disponível e tem um perfil farmacológico similar ao diltiazem, um benzotiazepínico. A maior categoria de BCCs é formada pelas diidropiridinas, das quais a nifedipina é o protótipo. As diidropiridinas são caracterizadas pelas suas características vasodilatadoras arteriais importantes e relativa falta de ações cardíacas diretas.

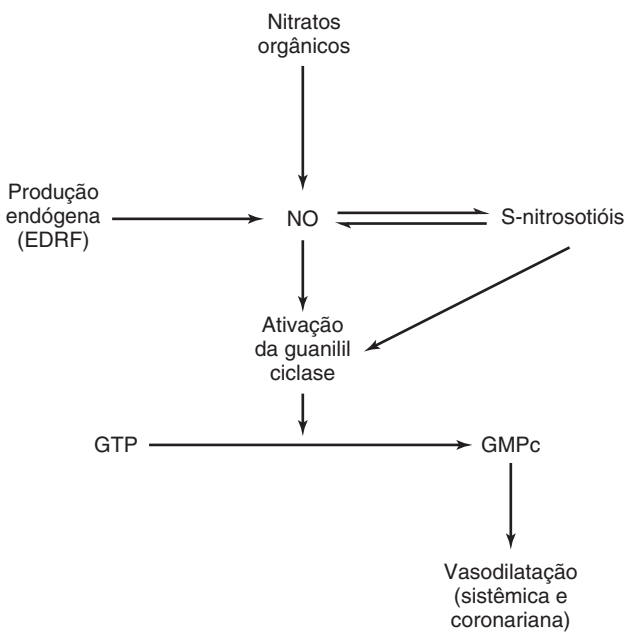


FIGURA **26-4** Mecanismo de ação principal dos nitratos e nitritos orgânicos. *EDRF*, fator de relaxamento derivado do endotélio (*endothelium-derived relaxing fator*); *GTP*, guanosina trifosfato.

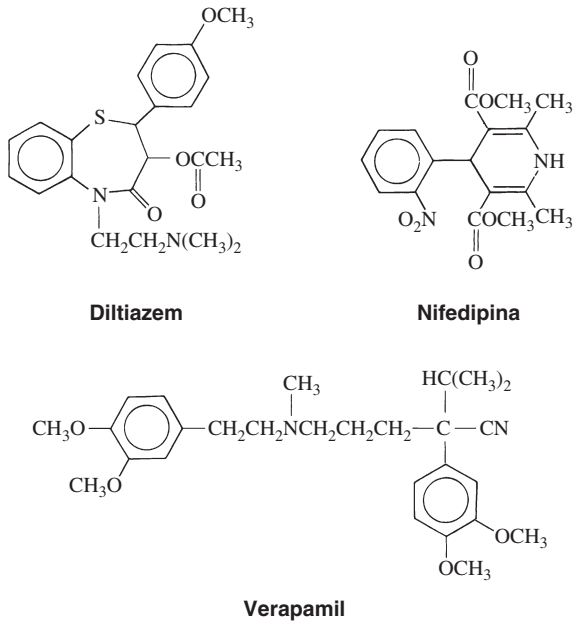


FIGURA **26-5** Fórmulas estruturais de alguns bloqueadores de canais de Ca^{2+}.

Efeitos Farmacológicos

Os BCCs exercem suas ações principais sobre canais de Ca^{2+} que conduzem a corrente lenta de entrada de Ca^{2+}. Os BCCs diferem dos anestésicos locais, pois estes são primariamente bloqueadores de canais rápidos, inibindo o influxo de entrada rápida de Na^+. Embora os BCCs atuem principalmente sobre a corrente lenta, outros mecanismos podem também estar envolvidos. Demonstrou-se que o diltiazem, especialmente em doses elevadas, deprime os canais de Na^+ ou rápidos.

Alguns dos vários efeitos dos BCCs podem ser explicados pelas funções que o Ca^{2+} e os canais lentos desempenham nos diferentes tipos celulares do sistema cardiovascular (Quadro 26-1). Nos nós sinusal e atrioventricular (AV), os canais lentos são os principais canais para a geração e propagação de potenciais de ação. Eles podem adicionalmente afetar a regulação do automatismo do nó sinusal pela alteração da despolarização diastólica. Os canais de Ca^{2+} também controlam a velocidade de condução pelo nó AV. As ações dos BCCs como antiarrítmicos são discutidas no Capítulo 24.

Os BCCs bloqueiam direta e preferencialmente os canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes em contraste aos canais operados por receptor. Por esse mecanismo, eles reduzem a atividade do Ca^{2+} intracelular e afetam a restauração dos estoques de Ca^{2+} na musculatura lisa vascular. As contrações musculares tônica e fásica são deprimidas de maneira dose-dependente. Os principais tipos de canais de Ca^{2+} voltagem-dependentes são denominados *L*, *N* e *T*. Os BCCs inibem apenas o canal L (corrente de longa duração e grande amplitude). O verapamil, o diltiazem e as diidropiridinas aparentemente ligam-se a diferentes sítios receptores no canal L. O grau de ligação é influenciado pelo estado funcional do canal (repouso, aberto ou inativado) de modo similar à dependência de uso descrita para os anestésicos locais em relação aos canais de Na^+ (Cap. 16). Um BCC de uma classificação química pode também afetar positiva ou negativamente a ligação de outro, por meio de mecanismos alostéricos.

Os BCCs induzem dilatação arterial coronariana e periférica. A sua ação sobre vasos coronários é especialmente observada em vasos que sofrem vasospasmo transitório na angina variante. A ação vasodilatadora explica, em grande parte, o seu uso como agentes antianginosos e anti-hipertensivos.

Embora todos os BCCs deprimam diretamente o miocárdio e retardem a velocidade de condução no coração, a resposta final *in vivo* depende da mescla relativa dos efeitos diretos e indiretos de cada fármaco no sistema cardiovascular. Para o verapamil e o diltiazem, usualmente predominam os efeitos cardíacos diretos (Tabela 26-1). A nifedipina e os outros BCCs diidropiridínicos normalmente provocam vasodilatação acentuada em doses que não afetam de maneira importante os canais de Ca^{2+} do coração. A atividade simpática reflexa causa aumento da frequência cardíaca e da condução pelo nó AV, podendo resultar em efeito inotrópico positivo. Alguns fatores que contribuem para a diversidade de perfil farmacológico entre os diferentes BCCs são a dependência da ligação do fármaco em relação à frequência de estimulação do tecido, suas características de ligação aos canais de cálcio tipo L nos diferentes tecidos e a capacidade de alguns agentes de influenciarem outros canais de íons operados por voltagem.

Os BCCs são fármacos importantes para o tratamento de todas as formas de angina de peito. Esses agentes inibem o fluxo de Ca^{2+} na musculatura lisa e no miocárdio, e são eficazes para o tratamento da angina estável em função de seu efeito vasodilatador coronariano, dos efeitos cronotrópicos e inotrópicos negativos, do aumento do relaxamento diastólico do ventrículo esquerdo e do efeito hipotensor mediado pela dilatação arterial periférica. Esses efeitos redundam em aumento do fluxo sanguíneo coronariano e da perfusão miocárdica, com diminuição na demanda de oxigênio pelo miocárdio.

QUADRO **26-1**

Respostas Cardiovasculares à Inibição do Influxo Transmembrana de Ca^{2+} por Bloqueadores de Canais de Ca^{2+}

Miocárdio
Desacoplamento excitação-contração
Prevenção de sobrecarga de Ca^{2+}

Células Marca-passo Especializadas e Tecidos de Condução
Redução do automatismo
Atenuação de marca-passos ectópicos
Inibição de vias reentrantes

Vasculatura
Vasodilatação
Proteção contra deposição de Ca^{2+} nas paredes dos vasos

Absorção, Destino e Eliminação

Todos os BCCs são rápida e quase totalmente absorvidos após administração oral. Entretanto, a biodisponibilidade é reduzida devido ao extenso metabolismo hepático de primeira passagem. Para prolongar a duração de ação, muitos BCCs são comercializados em formulações de liberação sustentada. O verapamil e o diltiazem são parcialmente convertidos em metabólitos ativos; a biotransformação da nifedipina leva à sua inativação completa. A maioria dos BCCs apresenta alta ligação a proteínas, especialmente a albumina plasmática. A eliminação dos metabólitos é realizada principalmente pelos rins.

Uso no Tratamento da Angina

Os BCCs como classe mostraram-se eficazes no tratamento de todos os tipos de angina, independentemente de haver ou não espasmo coronariano. Eles parecem ser particularmente eficazes na prevenção de vasospasmos coronarianos. Na angina estável de exercício crônica, os BCCs podem proporcionar alívio da dor por um ou mais mecanismos: vasodilatação coronariana e periférica, atenuação do aumento da frequência cardíaca provocado pelo exercício, ou efeito inotrópico negativo no coração.

Efeitos Adversos

A toxicidade dos BCCs varia conforme o agente, embora alguns efeitos colaterais sejam comuns a esta classe de fármacos. Tais efeitos incluem tontura, cefaleia e nauseas, e efeitos relacionados com

TABELA **26-1**

Comparação entre os Efeitos Farmacológicos dos Bloqueadores dos Canais de Ca^{++}

PARÂMETRO	VERAPAMIL	DILTIAZEM	NIFEDIPINO	NIMODIPINO	BEPRIDIL
Frequência cardíaca	↑, ↓	0, ↓	↑	0	↓
Automatismo do nó sinusal	↓↓	↓↓	0, ↓	0, ↓	↓
Condução AV	↓↓↓	↓↓	0	0	↓
Contratilidade miocárdica	↓↓	↓	↓*	0	↓
Débito cardíaco	↑, ↓	0, ↑	↑↑	0	0
Resistência vascular periférica	↓↓	↓	↓↓↓↓	↓	↓
Vasodilatação coronariana	↑↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	0
Vasodilatação cerebral	↑	↑	↑	↑↑↑	—

*A depressão miocárdica direta causada pela nifedipino é clinicamente revertida pelos efeitos hemodinâmicos da vasodilatação.
0, sem efeito; ↑, discreto aumento; ↑↑, aumento moderado; ↑↑↑, grande aumento; ↓, discreta redução; ↓↓, redução moderada; ↓↓↓, grande redução.
AV, atrioventricular.

a vasodilatação sistêmica, como sensação de calor, rubor facial, hipotensão, taquicardia reflexa (principalmente com a nifedipina) e edema periférico. A redução da contratilidade miocárdica é mais provável com o verapamil, e menos com os diidropiridínicos. O verapamil e o diltiazem usualmente levam a uma redução na condução através do nó AV. Entretanto, a depressão miocárdica e a redução da condução AV raramente constituem problema clínico com uso desses agentes, a menos que haja fatores predisponentes. A coadministração com um antagonista β-adrenérgico também pode reduzir o desempenho cardíaco, especialmente se o verapamil for utilizado em pacientes com anomalias de condução AV. A nifedipina e outros diidropiridínicos, que podem aumentar reflexamente a velocidade de condução AV, são frequentemente utilizados em combinação com os bloqueadores de receptores β devido às suas ações complementares.

A vasodilatação abrupta causada pelos BCCs de ação curta pode levar à isquemia do miocárdio. Este é o caso principalmente das diidropiridinas, como a nifedipina, que exercem maior efeito sobre vasos sanguíneos em comparação ao miocárdio. A vasodilatação periférica pode reduzir significativamente o fluxo sanguíneo coronariano, causando uma condição conhecida como *roubo de fluxo coronário*. Esta condição pode resultar em uma maior incidência de crise cardíaca e morte súbita; assim, as diidropiridinas de ação curta não devem ser utilizadas para tratamento de angina. Na atualidade, para o tratamento de hipertensão recomendam-se agentes de ação prolongada, incluindo as formulações de liberação lenta de nifedipina. Também por esse motivo, o verapamil e o diltiazem são preferidos para o tratamento de angina, em vez dos diidropiridínicos.

O tratamento prolongado com verapamil, diltiazem, nifedipina e felodipina pode resultar em hiperplasia gengival. Embora pareça ocorrer com menor frequência com os BCCs,[4] a hiperplasia gengival observada com estes agentes assemelha-se clínica e histologicamente com a previamente descrita para a fenitoína (Cap. 14).

RANOLAZINA

A ranolazina é um agente antianginoso aprovado em terapia de combinação para tratamento da angina de peito estável crônica quando a condição não puder ser adequadamente controlada com outros fármacos antianginosos.[7,14]

Química e Efeitos Farmacológicos

A ranolazina é um derivado piperazínico cujo mecanismo de ação não está bem elucidado. Trata-se de um inibidor da corrente tardia de Na^+ na membrana celular; ademais, altera o metabolismo de glicose e ácidos graxos, mas não se sabe se estas ações são responsáveis pelo efeito antianginoso.[7] A ranolazina exerce efeito antianginoso e anti-isquêmico sem reduzir a frequência cardíaca ou a pressão arterial, e não aumenta o produto frequência-pressão em níveis máximos de exercício.[5] A ranolazina é normalmente utilizada em combinação com a anlodipina, um β-bloqueador, ou nitratos.

Absorção, Destino e Eliminação

A ranolazina é administrada duas vezes ao dia por via oral em uma preparação de liberação prolongada. Ela é extensamente metabolizada, em parte no intestino e em grande parte no fígado. Os metabólitos são eliminados principalmente pelos rins. A meia-vida terminal da ranolazina é de aproximadamente 7 horas. A ranolazina tende a aumentar os níveis plasmáticos de digoxina e de alguns outros fármacos. Os níveis plasmáticos de ranolazina são aumentados com cetoconazol, diltiazem e verapamil, não sendo recomendada a administração desses fármacos em conjunto.

Efeitos Adversos

Os efeitos adversos mais comuns são constipação, náuseas, tontura e cefaleia. Podem ocorrer também zumbido, vertigem e secura da boca. A ranolazina pode provocar algumas alterações cardíacas. Este agente aumenta o intervalo QT, devendo ser, portanto, evitado por pacientes com síndromes de QT longo congênitas, pacientes com taquicardia e que estejam fazendo uso de outros medicamentos que aumentem o intervalo QT.

TERAPIA COMBINADA

A terapia combinada está indicada para pacientes que se tornam intolerantes ou que continuam a apresentar angina com a dose ótima de um único medicamento. O racional para combinar um nitrato com um fármaco bloqueador β-adrenérgico foi discutido anteriormente. Se a monoterapia não se mostrou eficaz, os nitratos podem ser utilizados em combinação com o diltiazem ou o verapamil; e um agente bloqueador β-adrenérgico com a nifedipina. A trimetazidina também foi ensaiada como agente antianginoso em combinação com agentes anti-isquêmicos clássicos. Em pacientes tratados com nifedipina, a adição de trimetazidina diminuiu o número e a duração das crises de angina e melhorou a tolerância ao esforço.[3] Com relação à ranolazina, ainda é necessária a condução de estudos clínicos comparando a mesma com outros agentes antianginosos e examinando os seus efeitos em longo prazo sobre a morbidade em pacientes com doença cardíaca isquêmica para estabelecer o seu papel como fármaco na terapia antianginosa atual. Combinações com fármacos antiplaquetários também podem ser úteis, como discutido a seguir. Embora a terapia combinada possa ser benéfica, deve-se considerar o potencial para uma maior incidência de efeitos indesejáveis.

PREVENÇÃO DO INFARTO DO MIOCÁRDIO

O uso de fármacos para prevenir o infarto do miocárdio (especialmente o reinfarto) tem recebido bastante atenção nos últimos

anos. Além dos fármacos discutidos anteriormente, as seguintes classes podem ser utilizadas com esse propósito, especialmente em pacientes de risco, como aqueles com síndrome coronariana aguda: antiplaquetários, hipocolesterolêmicos, inibidores da enzima conversora de angiotensina e anticoagulantes. Como tem sido consistentemente demonstrado que os β-bloqueadores são eficazes em reduzir o número de casos de morte súbita em pacientes com angina instável, eles serão discutidos com mais detalhes neste contexto.

A ação primária dos β-bloqueadores é inibir os efeitos da estimulação simpática sobre o coração. Como resultado, há diminuição da frequência cardíaca, da pressão arterial e da força de contração do miocárdio em repouso e durante o exercício. Essas alterações reduzem a demanda de oxigênio do miocárdio em geral e limitam a intensidade, a extensão e a duração de uma isquemia miocárdica. A combinação das ações antiarrítmicas e anti-isquêmicas dos β-bloqueadores contribuem para um efeito favorável quanto à taxa de sobrevida após um infarto do miocárdio.

Os agentes antiplaquetários constituem um grupo muito mais heterogêneo que os bloqueadores β-adrenérgicos. A aspirina é o fármaco antiplaquetário tradicional, eficaz em reduzir a ocorrência de infartos do miocárdio em pacientes com doença cardíaca isquêmica. A aspirina pode reduzir a incidência de crises isquêmicas transitórias em pacientes com doença vascular cerebral.

O dipiridamol é um agente antiplaquetário utilizado em combinação com a aspirina para prevenir doença cerebrovascular. Ele também é utilizado com a varfarina de maneira profilática contra tromboembolismo em pacientes com valvas cardíacas protéticas. Este fármaco inibe a adesão e agregação plaquetária pela inibição da fosfodiesterase, resultando em aumento nas concentrações intraplaquetárias de 3´-5´-adenosina monofostato cíclico. Ele também reduz a captação de adenosina, provocando estimulação dos receptores A_2 de adenosina nas plaquetas. O dipiridamol é também um vasodilatador coronariano, com pouca ação sobre vasos sanguíneos periféricos. Sua ação principal parece residir nas pequenas arteríolas cardíacas. O dipiridamol não evita ou alivia crises anginosas, pois não aumenta de maneira suficiente o fluxo sanguíneo para áreas isquêmicas.

O clopidogrel é um fármaco antiplaquetário tienopiridínico substituto da aspirina para uso em angina instável e prevenção de infarto do miocárdio e de acidente vascular cerebral. Esse fármaco inibe de maneira irreversível os receptores de adenosina difosfato (ADP) nas plaquetas e evita a agregação e outros efeitos do ADP nas plaquetas. O clopidogrel também é utilizado em combinação com a aspirina na síndrome coronariana aguda e no infarto agudo do miocárdio. A ticlopidina é outro fármaco antiplaquetário tienopiridínico que, no entanto, pode causar discrasias sanguíneas potencialmente fatais, como trombocitopenia, neutropenia e anemia aplástica. Por este motivo, o clopidogrel é normalmente preferido em relação à ticlopidina.

O abciximabe é o fragmento Fab do anticorpo monoclonal quimérico humano-murino que se liga aos receptores da glicoproteína integrina (GP IIb/IIIa) em plaquetas humanas. Esta ligação evita a formação de pontes plaqueta-plaqueta estimuladas pelo fibrinogênio ou pelo fator de von Willebrand. O abciximabe deve ser administrado intravenosamente. O fármaco reduz a incidência de acidente vascular cerebral e óbito durante angioplastia coronariana transluminal percutânea ou aterectomia. A reação adversa mais comum é o sangramento.[13] A tirofibana e a eptifibatida são outros dois fármacos inibidores da GP IIb/IIIa usados clinicamente. Assim como o abciximabe, esses dois inibidores são administrados por via intravenosa.

Os anticoagulantes são discutidos no Capítulo 31. A heparina e as heparinas de baixo peso molecular são utilizadas na angina instável, mas os benefícios da varfarina nesta condição ainda não estão estabelecidos. Os fármacos hipocolesterolêmicos, particularmente as estatinas, são também utilizados em longo prazo para prevenir infarto do miocárdio e doença arterial coronariana. Essa classe de fármacos é discutida no Capítulo 29. Os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores dos receptores de angiotensina II são benéficos, uma vez que reduzem o risco de infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral.[8,17] Esses agentes são discutidos nos Capítulos 25 e 28.

FÁRMACOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DA ANGINA DE PEITO

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Nitratos e nitritos	
Nitrito de amila	—
Dinitrato de isossorbida	Angil, Isocord, Isordil
Mononitrato de isossorbida	Cincordil, Coronar, Monocordil em associação com AAS: Vasclin
Nitroglicerina	Nitroderm, Tridil
Fármacos bloqueadores β-adrenérgicos	
Atenolol	Angipress, Atenol, Atenopress, outros
Betaxolol[†]	—
Bisoprolol	Concor
Carvedilol	Cardilol, Carvedilat, Coreg, outros
Labetalol[i]	—
Metoprolol	Lopressor, Seloken, Selozok
Nadolol	Corgard
Propranolol	Inderal, Propacor, Rebaten, outros
Sotalol	Sotacor, Sotahexal
Timolol[ii]	—
Bloqueadores de canais de Ca^{2+}	
Anlodipina	Amlovasc, Anlo, Norvasc, Roxflan, outros
Diltiazem	Angiolong, Cardizem, Diltipress, outros
Felodipina	Splendil
Isradipina	Lomir
Nicardipina[i]	—
Nifedipina	Adalat, Dilaflux, Oxcord, outros
Nimodipina	Nimotop, Noodipina, Oxigen, outros
Nisoldipina[i]	—
Verapamil	Cordilat, Dilacoron, Veraval, outros
Agentes antiplaquetários	
Abciximabe[i]	—
Aspirina	Bufferin Cardio, CardioAAS, Somalgin Cardio, outros
Clopidogrel	Iscover, Plavix
Dipiridamol	Persantin
Eptifibatida[i]	—
Ticlopidina	Plaketar, Ticlid, Ticlobal
Tirofibana	Agrastat
Fármacos hipocolesterolêmicos	
Ver Capítulo 29	
Outros fármacos	
Trimetazidina	Vastarel
Fibrinolíticos	
Ver Capítulo 31	

Notas da Revisão Científica:
[i]Não disponível atualmente no Brasil.
[ii]Disponível atualmente no Brasil apenas para uso tópico (oftálmico).

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

As crises anginosas podem ser precipitados por estresse físico ou emocional. Como essas situações normalmente acontecem durante o tratamento odontológico, os dentistas devem conhecer os sintomas e os tratamentos da angina. Uma história médica completa revela se o paciente está recebendo tratamento antianginoso. Caso positivo, o dentista deve certificar-se de que o paciente possui medicamentos à mão (p. ex., nitroglicerina) antes de iniciar o procedimento. O paciente reconhecerá a iminência de uma crise; para acesso imediato, o medicamento do paciente deve ser colocado sobre uma bandeja ou aparador ao lado. Além disso, devem ser incluídos nitroglicerina e nitrato de amila no armário de emergência. Embora os comprimidos de nitroglicerina atualmente sejam tratados para conferir estabilidade contra degradação, os comprimidos não utilizados devem ser descartados 6 meses após a embalagem original ter sido aberta.

O paciente deve ser medicado em posição sentada ou supina, pois a posição ereta pode levar a hipotensão e síncope. Na maioria dos casos, a dor anginosa desaparece rapidamente (2 a 3 minutos), e o paciente pode apresentar cefaleia ou sensação de agulhadas sob a língua, ou ambos. Como precaução, os pacientes devem ser tratados com todo cuidado, receber esclarecimentos completos sobre os procedimentos e, caso julguem necessário, pode ser administrado um medicamento profilático. A sedação pré-operatória pode ser útil e não está contraindicada desde que se evite uma depressão cardiovascular significativa.

O uso de epinefrina em fios de retração gengivais é contraindicado em pacientes com angina de peito, pela possibilidade de causarem sobrecarga de trabalho ao coração. Considerações similares recomendam cautela quanto aos anestésicos locais com vasoconstritores adrenérgicos, embora não haja necessidade estrita de evitá-los. Os pacientes em uso de BCCs podem apresentar hipotensão ortostática, mas a depressão cardíaca geralmente não é clinicamente significativa. Nesses pacientes, pode ser possível observar sensações de calor ou rubor facial.

Como mencionado anteriormente, pacientes em tratamento com BCCs podem desenvolver inflamação e hiperplasia gengival, especialmente quando administrados em conjunto com outros agentes que promovem esse crescimento (p. ex., fenitoína, ciclosporina). Este problema pode ser reduzido com medidas rigorosas de higiene, incluindo profilaxia odontológica regular.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abozguia K, Clarke K, Lee L, et al: Modification of myocardial substrate use as a therapy for heart failure. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 3:490-498, 2006.
2. Arthur RM, Mehmel H: A sustained release formulation of isosorbide-5-mononitrate with a rapid onset of action. *Int J Clin Pract* 53:205-212, 1999.
3. Belardinelli R: Trimetazidine and the contractile response of dysfunctional myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Rev Port Cardiol* 19(Suppl 5):V35-V39, 2000.
4. Butler RT, Kalkwarf KL, Kaldahl WB: Drug-induced gingival hyperplasia: phenytoin, cyclosporine, and nifedipine. *J Am Dent Assoc* 114:56-60, 1987.
5. Chaitman BR: Pharmacological approaches to the symptomatic treatment of chronic stable angina: a historical perspective and future directions. *Can J Cardiol* 21:1031-1034, 2006.
6. Chen Z, Foster MW, Zhang J, et al: An essential role for mitochondrial aldehyde dehydrogenase in nitroglycerin bioactivation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102:12159-12164, 2005.
7. Cheng JWM: Ranolazine for the management of coronary artery disease. *Clin Therap* 28:1996-2007, 2006.
8. Epstein BJ, Gums JG: Angiotensin receptor blockers versus ACE inhibitors: prevention of death and myocardial infarction in high-risk populations. *Ann Pharmacother* 39:470-480, 2005.
9. Gebalska J, Wolk R, Ceremuzynski L: Isosorbide dinitrate inhibits platelet adhesion and aggregation in nonthrombolyzed patients with acute myocardial infarction. *Clin Cardiol* 23:837-841, 2000.
10. Hitzeman N: Early invasive therapy or conservative management for unstable angina or NSTEMI? *Am Fam Physician* 75:47-49, 2007.
11. Mishra B, Jackson G: Unstable angina: a review and practical guide to management. *Int J Clin Pract* 53:530-534, 1999.
12. Murad F: Shattuck lecture. Nitric oxide and cyclic GMP in cell signaling and drug development. *N Engl J Med* 355:2003-2011, 2006.
13. Roe MT, Sapp SK, Lincoff AM: Glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes. *Cleve Clin J Med* 67:131-140, 2000.
14. Siddiqui MA, Keam SJ: Ranolazine: a review of its use in chronic stable angina pectoris. *Drugs* 66:693-710, 2006.
15. Szwed H, Sadowski Z, Elikowski W, et al: Combination therapy in stable effort angina using trimetazidine and metoprolol: results of a randomized, double-blind, multicentre study (TRIMPOL II). TRIMetazidine in Poland. *Eur Heart J* 22:2267-2274, 2001.
16. Thadani U, Rodgers T: Side effects of nitrates to treat angina. *Expert Opin Drug Saf* 5:667-674, 2006.
17. Weir MR: Providing end-organ protection with renin-angiotensin system inhibition: the evidence so far. *J Clin Hypertens* 8:99-105, 2006.
18. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, et al: Unstable angina pectoris. *N Engl J Med* 342:101-114, 2000.

BIBLIOGRAFIA

Atwater BD, Roe MT, Mahaffey KW: Platelet glycoprotein IIb/IIa receptor antagonists in non-ST segment elevation acute coronary syndromes: a review and guide to patient selection, *Drugs* 65:313-324, 2005.

Dagenais GR, Pogue J, Fox K, et al: Angiotensin-converting-enzyme inhibitors in stable vascular disease without left ventricular systolic dysfunction or heart failure: a combined analysis of three trials, *Lancet* 368:581-588, 2006.

Mehta RH, Roe MT, Chen AY, et al: Recent trends in the care of patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes: insights from the CRUSADE initiative, *Arch Intern Med* 166:2027-2034, 2006.

CAPÍTULO 27

Fármacos Diuréticos

WILLIAM B. JEFFRIES E DENNIS W. WOLFF

O rim desempenha a função vital de manter a homeostase hidroeletrolítica. Por meio dos processos de filtração glomerular e reabsorção e secreção tubular seletiva, o rim mantém o volume plasmático e a concentração plasmática de eletrólitos, glicose, aminoácidos e outras substâncias dentro dos estreitos limites fisiológicos, ao mesmo tempo em que elimina resíduos metabólicos e toxinas. Os rins filtram aproximadamente 180 L (um quinto do débito cardíaco) de plasma diariamente, produzindo cerca de 1,5 L de urina.

O rim reabsorve seletivamente aproximadamente 99% da carga filtrada de água e solutos. Grande parte dos solutos filtrados é reabsorvida por meio de proteínas de transporte específicas localizadas na membrana luminal do néfron. No interior de uma célula do néfron, o soluto volta ao plasma frequentemente em acoplamento direto ou indireto com a adenosina trifosfatase ativada por Na^+-K^+ (Na^+/K^+-ATPase) localizada nas superfícies basolaterais das células do néfron. As diferenças transepiteliais de potencial eletroquímico também podem favorecer a reabsorção de vários íons através de vias paracelulares.

A reabsorção de água no rim é passiva, a favor de gradientes osmóticos criados pelo movimento de solutos ao longo dos néfrons na medida da permeabilidade à água nos vários segmentos de cada néfron.[10] A água prontamente atinge o equilíbrio ao longo do néfron, à medida que os solutos são reabsorvidos a partir do líquido tubular ou em resposta à evolução do gradiente medular osmótico em seu trajeto rumo à extremidade da alça de Henle. A porção ascendente do néfron, contudo, é relativamente impermeável à água.

Ao mesmo tempo em que a água é aprisionada na luz, a reabsorção seletiva de solutos nessas regiões cria um fluido tubular diluído que poderia terminalmente transformar-se em urina com diluição máxima. Os solutos seletivamente reabsorvidos durante a passagem do fluido tubular pelo ramo ascendente da alça de Henle criam o gradiente osmótico medular que retira água do fluido tubular na alça descendente de Henle e no ducto coletor. Excetuando-se as porções terminais do ducto coletor, onde a ureia é reciclada a partir da urina concentrada, a reabsorção resultante de solutos nesse segmento do néfron é relativamente pequena. Em vez disso, é essa região do néfron que controla a reabsorção de água.

O hormônio antidiurético (ADH), também conhecido como *vasopressina*, determina a extensão da permeabilidade desse segmento à água.[21] Na ausência de ADH, após passar por certa troca de solutos, o fluido tubular que alcança o ducto coletor transforma-se em urina maximamente diluída e é eliminado. Quando a resposta do ducto coletor ao ADH é máxima, a urina produzida pelo rim e eliminada é maximamente concentrada; o ADH torna as células do ducto coletor permeáveis à água. Essa permeabilidade possibilita a extração passiva da água contida no líquido tubular, à medida que este atravessa os gradientes osmóticos progressivamente mais concentrados do interstício medular. Quanto mais solutos alcançam o ducto coletor, maior é o volume de urina produzido, independentemente da quantidade de ADH.

A função renal pode sofrer alterações em diversas condições clínicas e causar anormalidades metabólicas, como edema. A modulação da função renal é uma necessidade farmacoterapêutica.

Todos os fármacos discutidos neste capítulo afetam a função renal através de inibição da capacidade reabsortiva dos néfrons, ação esta cujo efeito é aumentar a taxa de produção de urina. Os agentes que aumentam a quantidade de urina são denominados *diuréticos*. Muitas substâncias produzem esse efeito, entre as quais cafeína, álcool e a própria água; contudo, os diuréticos de maior utilidade clínica produzem seus efeitos inibindo a reabsorção de Na^+ pelos néfrons.[10] Tais fármacos são apropriadamente chamados *natriuréticos*; mesmo assim, na maioria das circunstâncias, todos esses fármacos são conhecidos como *diuréticos*. Todos os diuréticos de utilidade clínica produzem seus efeitos atuando em segmentos específicos do néfron, sendo mais comumente utilizados em condições como hipertensão essencial e insuficiência cardíaca congestiva.[5,15,17,18]

CLASSES DE DIURÉTICOS

A presente discussão acerca dos diuréticos avança pelo néfron em direção retrógrada. Conforme se observa na Figura 27-1, essa ordem de consideração leva em conta primeiramente os diuréticos de efeito máximo baixo, chegando até os diuréticos de efeito máximo elevado. Os efeitos do bloqueio da reabsorção de Na^+ na corrente ascendente sobre a composição do fluido tubular são contrapostos por mecanismos que operam na corrente descendente — portanto, mecanismos que atuam limitando ou contrabalançando tais efeitos. Os efeitos das várias classes de diuréticos sobre o volume de urina, pH urinário e concentração de eletrólitos na urina estão resumidos na Tabela 27-1.

Diuréticos Poupadores de K^+

A via de reabsorção do Na^+ na parte final do túbulo distal/ducto coletor cortical é representada na Figura 27-2. A membrana apical das células localizadas nessas regiões possui canais de Na^+. O Na^+ que passa por esses canais traz consigo uma carga resultante positiva (*i.e.*, a entrada de Na^+ é eletrogênica) e deixa a luz com uma carga resultante negativa. Esta última atua como força motriz para o movimento, no sentido oposto, de outros cátions citosólicos, como K^+ e H^+, pelo ducto coletor (Fig. 27-2), tendo como resultado retenção de Na^+ e excreção de K^+. A aldosterona, que atua por meio de receptores nucleares existentes nas células principais do ducto coletor cortical, aumenta a condutância dos canais de Na^+ apicais. Para uma determinada concentração de aldosterona, a chegada de mais Na^+ a esse local significa mais Na^+ reabsorvido e mais K^+ excretado, num processo acoplado conhecido como

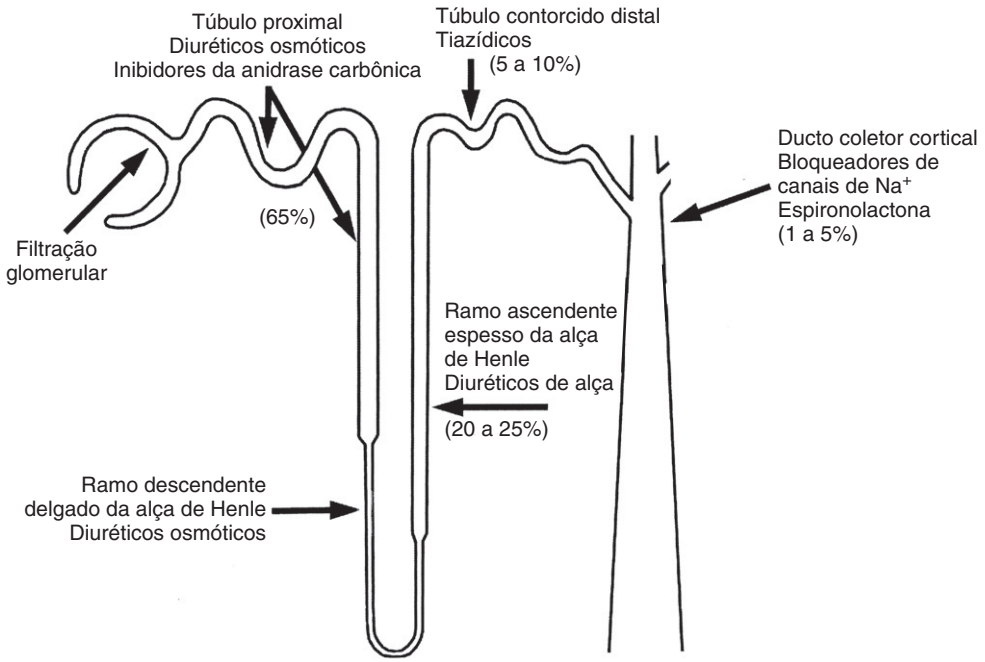


FIGURA **27-1** Sítios de ação dos diuréticos ao longo do néfron. Os porcentuais mostrados ilustram a quantidade aproximada de carga de Na^+ filtrada que é reabsorvida em cada segmento do néfron. Todos os diuréticos, exceto a espironolactona, atuam na luz tubular para produzir seu efeito.

TABELA **27-1**

Resumo dos Efeitos Urinários e Mecanismos de Ação dos Fármacos Diuréticos

	VOLUME (mL/min)	pH	Na^+	K^+	Cl^-	HCO_3^-	MECANISMO DE AÇÃO
Controle	1	6	50	15	60	1	—
Tiazídicos (p. ex., clorotiazida)	3	7,4	150	25	150	25	Diminui o cotransporte Na^+ e Cl^- no túbulo distal*
Diuréticos de alça (p. ex., furosemida)	8	6	140	10	155	1	Diminui o cotransporte Na^+, K^+, $2Cl^-$ no ramo ascendente medular da alça de Henle
Amilorida, triantereno	2	7,2	130	5	120	15	Reduz a reabsorção de Na^+ no túbulo distal posterior e nos ductos coletores; reduz a secreção de K^+ e a troca Na^+-H^+
Espironolactona	2	7,2	125	5	120	15	Inibe a ativação do receptor da aldosterona; efeitos globais similares aos da amilorida
Inibidores da anidrase carbônica (p. ex., acetazolamida)	3	8,2	70	60	15	120	Inibe a anidrase carbônica e a produção de H^+ nos túbulos proximais; reduz a reabsorção de Na^+ e HCO_3^-
Diuréticos osmóticos (p. ex., manitol)	10	6,5	90	15	110	4	Retém água por efeito osmótico no túbulo proximal e na alça de Henle

Os valores correspondem à média do pico das respostas diuréticas em seres humanos com equilíbrio hidroeletrolítico normal. As concentrações de eletrólitos são expressas em mEq/L.
*Os diuréticos tiazídicos também inibem a anidrase carbônica em graus variáveis.

troca Na^+/K^+.[3] Devido à troca Na^+/K^+ que ocorre nessa parte do néfron, qualquer diurético que atue um pouco mais acima, bloqueando a reabsorção de Na^+ e aumentando o fornecimento de Na^+ para as porções mais distais, promove aumento da excreção urinária de K^+.

Efeitos farmacológicos

Os diuréticos poupadores de K^+ são assim chamados porque, por bloquearem a reabsorção de Na^+ na região cortical do ducto coletor no néfron, não produzem os efeitos hipocalemiantes provocados pelos outros fármacos natriuréticos.[20] Os três agentes dessa classe — espironolactona, triantereno e amilorida — são estruturalmente distintos (Fig. 27-3), porém produzem efeitos semelhantes (natriurese moderada com redução da excreção de K^+) devido ao bloqueio da reabsorção de Na^+ que ocorre através dessa via.[11] A espironolactona é um esteroide 17-espirolactônico estruturalmente semelhante à aldosterona e atua como antagonista de aldosterona. O triantereno (um derivado de pteridina estruturalmente semelhante ao ácido fólico) e a amilorida (um derivado pirazínico) exercem efeitos semelhantes, isto é, bloqueio direto de canais de Na^+ na membrana apical das células principais do ducto coletor. Esses diuréticos, ao impedirem a entrada de Na^+ nessas células, reduzem a força motriz eletrogênica que determina a secreção de K^+, ou de H^+, ou de ambos, nesse segmento. O efeito resultante é uma diurese moderada com efeito poupador de K^+.

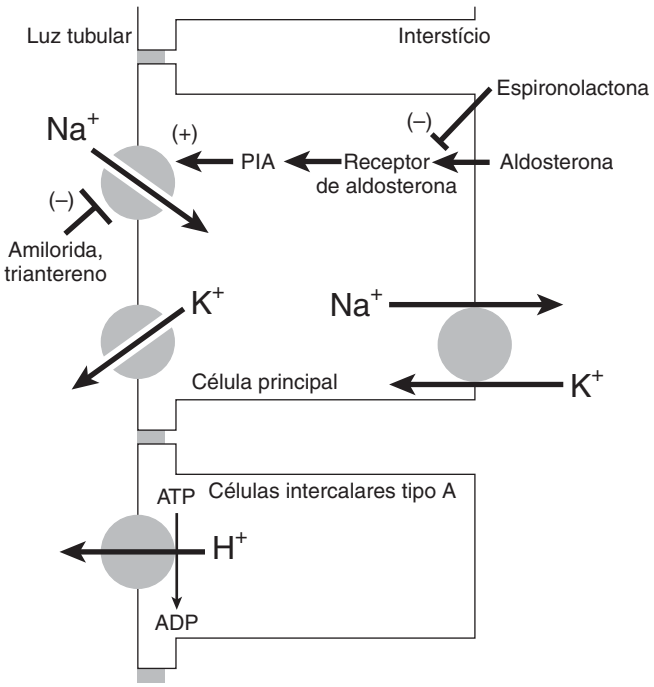


FIGURA **27-2** Ações dos diuréticos poupadores de K^+ no ducto coletor cortical. Neste segmento, o Na^+ é transportado passivamente através de canais localizados nas membranas apicais das células principais. A condutância desses canais é aumentada por uma proteína induzida pela aldosterona (*PIA*, *aldosterone-induced protein*). A entrada apical de Na^+ (remoção de cargas positivas) cria uma força motriz eletrostática negativa na luz tubular que aumenta a secreção de K^+ pelas células principais, bem como de H^+ pelas células intercalares de tipo A. A amilorida e o triantereno são antagonistas dos canais de Na^+ presentes na membrana apical, causando natriurese discreta e bloqueando a excreção de K^+ nesse segmento. A espironolactona, ao antagonizar a ação da aldosterona, impede a ativação da condutância de Na^+ pela PIA e promove natriurese com efeito poupador de K^+. *ADP*, adenosina difosfato; *ATP*, adenosina trifosfato.

Por efeito da administração de fármacos dessa classe isoladamente, a excreção adicional de Na^+ e a retenção de K^+ são pequenas. Contudo, havendo natriurese promovida por outros diuréticos, a capacidade dos poupadores de potássio em inibir a excreção de K^+ é significativamente aumentada. Tal característica fundamenta o racional da combinação de diuréticos tiazídicos e de alça com um diurético poupador de K^+ objetivando evitar hipocalemia.

Absorção, destino e eliminação

A espironolactona é administrada por via oral e é rapidamente absorvida. O início de sua ação, no entanto, demora dois a quatro dias e a eficácia clínica completa é observada somente após várias semanas. A espironolactona é metabolizada pelo fígado e, como resultado, são produzidos dois metabólitos ativos, a canrenona e o canrenoato. A canrenona é prescrita como diurético poupador de K^+ na Europa.

A amilorida é administrada por via oral, embora seja pouco absorvida no trato gastrointestinal. A diurese inicia-se em duas horas e a duração da ação do fármaco é de aproximadamente 24 horas. A amilorida não é metabolizada, sendo eliminada inalterada através da urina e das fezes. O triantereno é mais bem absorvido pelo trato gastrointestinal e produz resposta no prazo de duas horas após a administração. O triantereno apresenta curta meia-vida plasmática, e é extensamente metabolizado originando produtos que são eliminados na urina e nas fezes. Entretanto, a duração da diurese é maior (aproximadamente 14 horas), uma vez que os metabólitos hidroxilados são também ativos bloqueadores de canais de Na^+.

Usos terapêuticos

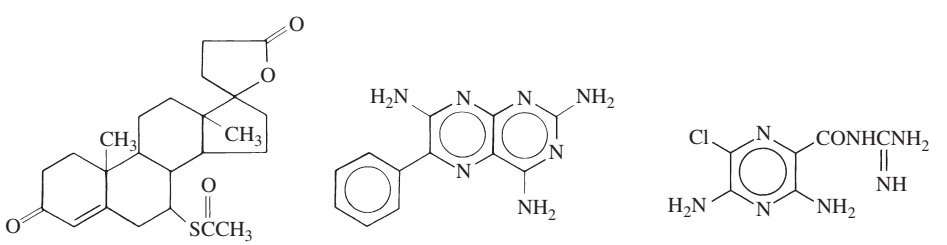
Os diuréticos poupadores de K^+ são mais frequentemente utilizados na prevenção da hipocalemia causada por diuréticos tiazídicos e de alça. Tanto a espironolactona, como o triantereno ou a amilorida estão disponíveis em associação a diuréticos tiazídicos de modo a facilitar a utilização. A espironolactona é eventualmente utilizada no tratamento do hiperaldosteronismo. Recentemente, observou-se que a espironolactona é especialmente útil no tratamento da insuficiência cardíaca congestiva (Cap. 25). A concentração plasmática de aldosterona torna-se inadequadamente elevada em pacientes que apresentam insuficiência cardíaca congestiva, contribuindo para o desenvolvimento de edema, efeitos hipertróficos diretos sobre o miocárdio e outros efeitos adversos na insuficiência cardíaca. A espironolactona antagoniza efetivamente esses efeitos e, segundo tem sido constatado, também reduz a taxa de mortalidade de pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

Efeitos adversos

O principal efeito tóxico dos diuréticos poupadores de K^+ é a hipercalemia. Esta é uma consequência mais comum quando tais fármacos são administrados isoladamente ou com outros inibidores da excreção de K^+, por exemplo, inibidores da enzima conversora de angiotensina ou antagonistas de receptores para angiotensina II. A suplementação dietética com K^+ pode igualmente precipitar hipercalemia em pacientes que estejam tomando esses fármacos. A hipercalemia raramente é observada quando esses fármacos são administrados na presença de diuréticos tiazídicos ou de alça. Em função de sua estrutura esteroidal, a espironolactona pode também provocar um ou ambos efeitos em homens: ginecomastia e diminuição da libido. Há relatos de irregularidades menstruais em mulheres. O triantereno e a amilorida raramente provocam outros efeitos, como náuseas e vômitos, câimbras musculares e tontura. Ocasionalmente o triantereno acumula-se na pelve renal e produz cálculos renais.

Diuréticos Tiazídicos

Os diuréticos benzotiazídicos (comumente referidos como *tiazidas* ou *diuréticos tiazídicos*) são derivados do 1,1-dióxido de 1,2,4-benzotiadiazina-7-sulfonamida (Fig. 27-4). A clorotiazida foi originalmente sintetizada na tentativa de produzir inibidores mais potentes da anidrase carbônica. Os pesquisadores logo observaram que, embora a clorotiazida produzisse diurese imediata, não o



Espironolactona **Triantereno** **Amilorida**

FIGURA **27-3** Fórmulas estruturais de diuréticos poupadores de K^+.

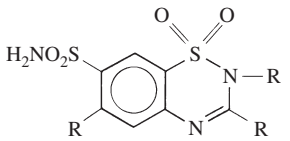


FIGURA **27-4** Fórmula estrutural básica dos diuréticos tiazídicos.

fazia através de aumento da excreção de $NaHCO_3$. Em vez disso, aumentava bastante a excreção de NaCl, sugerindo um novo mecanismo natriurético e diurético: a inibição do cotransporte Na^+-Cl^- no néfron distal.[22] Esse mecanismo é compartilhado por congêneres estruturais da clorotiazida como hidroclorotiazida, hidroflumetiazida e meticlotiazida. Vários outros compostos (clortalidona, indapamida, metolazona e quinetazona) não estruturalmente relacionados com as tiazidas também inibem o cotransporte Na^+-Cl^- e produzem natriurese e diurese indistintamente dos tiazídicos. Por essa razão, é uma convenção comum denominar todos os fármacos que inibem o cotransporte Na^+-Cl^- como "tiazidas", independentemente da estrutura que apresentam.

A Tabela 27-2 lista os diuréticos da classe tiazida disponibilizados para prescrição nos Estados Unidos. A hidroclorotiazida também está disponível em associação a diuréticos poupadores de K^+ (Tabela 27-3). Além disso, existem pelo menos 21 formulações comercializadas que combinam a hidroclorotiazida com outro fármaco anti-hipertensivo.

Efeitos farmacológicos

Os diuréticos tiazídicos e tiazida-símiles alcançam a luz do néfron por filtração glomerular e secreção por transportadores de ácidos orgânicos do túbulo proximal. Os diuréticos tiazídicos podem atingir uma concentração luminal maior que sua concentração livre no plasma. Os inibidores de transportadores de ácidos orgânicos (p. ex., probenecida) podem inibir a ação dos diuréticos tiazídicos ao reduzirem sua concentração luminal. Ao alcançar o túbulo contorcido distal, o fármaco liga-se ao cotransportador Na^+-Cl^- (provavelmente no local de ligação de Cl^-) e inibe sua renovação (*turnover*) (Fig. 27-5).[17] O resultado é redução da reabsorção do Na^+-Cl^- pelo túbulo contorcido distal e aumento das quantidades de Na^+-Cl^- fornecidas ao ducto coletor cortical.[22] Uma parte do Na^+ apresentado ao ducto coletor é excretada juntamente com uma quantidade equivalente de água, produzindo natriurese e diurese, enquanto outra parte é reabsorvida no ducto coletor cortical à medida que é trocado por K^+ ou H^+; os tiazídicos também produzem caliurese (aumento da excreção urinária de K^+).

Além de aumentar a excreção de Na^+-Cl^- e K^+, os diuréticos tiazídicos aumentam a reabsorção do Ca^{2+} filtrado. Essa ação distingue os tiazídicos dos diuréticos de alça, os quais promovem excreção de Ca^{2+}. O mecanismo para essa ação não está inteiramente elucidado, porém a reabsorção de Ca^{2+} no túbulo proximal aumenta aparentemente em consequência da diminuição da filtração glomerular (devido à redução do volume plasmático) e em consequência direta da inibição do cotransporte Na^+-Cl^- no túbulo contorcido distal. O influxo de Ca^{2+} nas células do túbulo contorcido distal é parcialmente controlado por hormônios, como o hormônio da paratireoide, enquanto seu efluxo é alimentado por um trocador Na^+-Ca^{2+} basolateral. O bloqueio do cotransporte Na^+-Cl^- apical causa redução da concentração de Na^+ no meio intracelular, o que por sua vez amplifica o gradiente para influxo de Na^+ extracelular através do trocador Na^+-Ca^{2+} basolateral, resultando em aumento da reabsorção de Ca^{2+}. Dependendo da

TABELA **27-2**

Fármacos Tiazídicos e Similares Atualmente Disponíveis

FÁRMACO	NOME COMERCIAL	DOSE DIÁRIA (mg)	MEIA-VIDA (h)	DURAÇÃO DO EFEITO DIURÉTICO (h)
Bendroflumetiazida	Em associação: Diserim	2,5-10	8,5	6-12
Clorotiazida*	—	500-1.000	1-2	6-12
Clortalidona	Clorton, Higroton	50-100	35-50	48-72
Hidroclorotiazida	Clorana, Drenol, Hidrotiazida, outros	12,5-100	5,6-14,8	6-12
Hidroflumetiazida*	—	25-100	17	18-24
Indapamida	Indapen, Natrilix	1,25-5	14-18	12-24
Meticlotiazida*	—	2,5-10	ND	>24
Metolazona*	—	2,5-10	14	12-24
Politiazida*	—	1-4	24	24-48
Quinetazona*	—	50-100	ND	18-24
Triclormetiazida*	—	2-8	2,5-7,5	<24

* Não disponível atualmente no Brasil. Disponível nos Estados Unidos.
Dados de *DrugPoints System Online (formalmente USPDI). Drug information for the health care professional* (acessado em 29 de setembro, 2009) e Lexi-Comp ONLINE (acessado em 29 de setembro, 2009).
ND, não disponível.

TABELA **27-3**

Associações de Fármacos Tiazídicos e Poupadores de K^+

NOME COMERCIAL	TIAZÍDICO	FÁRMACO ADICIONAL
Amirétic, Moduretic	Hidroclorotiazida 50 mg	Amilorida 5 mg
Moduretic	Hidroclorotiazida 25 mg	Amilorida 2,5 mg
Aldazida	Hidroclorotiazida 50 mg	Espironolactona 50 mg
Iguassina	Hidroclorotiazida 50 mg	Triantereno 50 mg
Diupress	Clortalidona 25 mg	Amilorida 5 mg

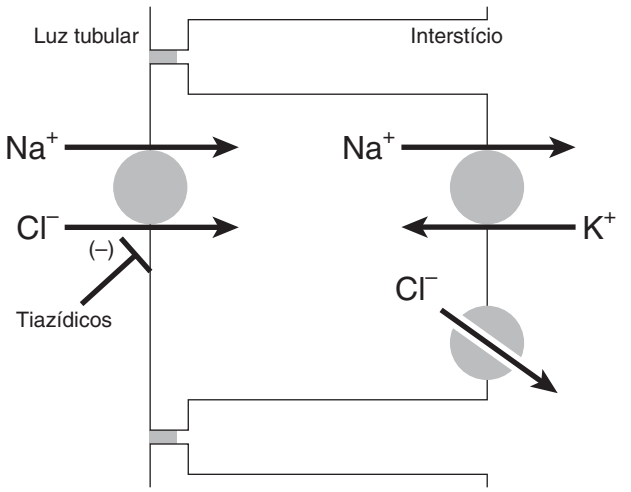


FIGURA **27-5** Ação dos diuréticos tiazídicos no túbulo contorcido distal. O Na^+ e o Cl^- entram na célula a partir do fluido tubular por meio de um cotransportador Na^+-Cl^- eletroneutro. O Na^+ intracelular é removido por ação da Na^+/K^+-ATPase basolateral, enquanto o Cl^- sai através de canais de Cl^- basolaterais. Os tiazídicos interagem com o local de ligação de Cl^- no cotransportador Na^+-Cl^-, provocando aumento da chegada de Na^+-Cl^- aos segmentos mais distais do túbulo e aumentando a excreção de Na^+-Cl^-.

estrutura que apresentam, alguns tiazídicos são também inibidores discretos da anidrase carbônica; isso pode resultar na alcalinização da urina, em função da aumentada excreção de HCO_3^-.

Ao nível do organismo como um todo, a administração em longo prazo de um diurético tiazídico reduz o volume de líquido extracelular.[2] A diminuição do volume sanguíneo ativa o sistema renina-angiotensina e induz a liberação de aldosterona da glândula suprarrenal, mediada pela angiotensina II. A aldosterona atua no ducto coletor cortical aumentando a condutância dos canais de Na^+ presentes nas células principais. A redução da volemia causa aumento (induzido pela aldosterona) da recuperação de Na^+ no ducto coletor cortical, fato que causa aumento adicional de excreção de K^+ nesse segmento. Os tiazídicos também causam diminuição da pressão sanguínea no longo prazo. O mecanismo que promove esse efeito é controverso. A redução do volume de sangue deveria provocar uma redução da pressão sanguínea arterial. Contudo, o volume sanguíneo retorna a valores próximos da normalidade passadas algumas semanas de administração de tiazídico. Um efeito vascular direto — a vasodilatação promovida pela redução do conteúdo vascular de Na^+ — tem sido o mecanismo proposto para explicar a redução mantida da resistência periférica que persiste durante a administração de tiazídico.[14]

Absorção, destino e eliminação

A absorção dos tiazídicos no trato gastrointestinal varia conforme o agente considerado. A meia-vida de eliminação plasmática e a duração do efeito diurético dos tiazídicos estão listadas na Tabela 27-2. A ligação a proteínas plasmáticas varia consideravelmente nessa classe de fármacos. Tanto os compostos originais como seus metabólitos, ou ambos, são eliminados principalmente pelos rins por filtração glomerular e secreção no túbulo proximal.

Usos terapêuticos

Os diuréticos tiazídicos são utilizados principalmente no tratamento da hipertensão essencial. Em função de sua comprovada eficácia e baixo custo, a *Joint National Commission VII* e a Organização Mundial de Saúde recomendam que esses fármacos sejam utilizados como tratamento de primeira linha para a hipertensão essencial (Cap. 28).[5,12,15,16] A dose anti-hipertensiva dos diuréticos tiazídicos normalmente não deve exceder o equivalente a 25 mg de hidroclorotiazida/dia, uma vez que estudos clínicos demonstraram que doses superiores a essa produzem efeitos anti-hipertensivos proporcionalmente maiores, porém com mais toxicidade. Os diuréticos tiazídicos podem ser administrados como monoterapia para a hipertensão essencial ou como agente coadjuvante.[5,8,16,17] Os diuréticos tiazídicos aumentam a eficácia da maioria dos demais agentes anti-hipertensivos, especialmente os vasodilatadores (p. ex., hidralazina e minoxidil), que por si mesmos promovem expansão de volume. Os diuréticos tiazídicos podem também mobilizar o edema moderado, sendo alguns deles utilizados com esse propósito. Entretanto, o tratamento de edema geralmente é realizado empregando diuréticos de alça.

O Ca^{2+} é absorvido a partir da dieta em resposta à perda de Ca^{2+} pela urina, e alguns indivíduos apresentam renovação (*turnover*) de Ca^{2+} maior que outros.[7] A excreção excessiva de Ca^{2+} promove a formação de cálculos de oxalato de cálcio nos rins. Os diuréticos tiazídicos podem ser usados para reduzir a concentração urinária de Ca^{2+}, efeito este que pode prevenir a formação de cálculos renais.

Os diuréticos tiazídicos algumas vezes são (paradoxalmente) úteis no tratamento da poliúria no diabetes insípido nefrogênico. A contração do volume plasmático observada durante o uso de diuréticos tiazídicos leva à diminuição da taxa de filtração glomerular e a outras alterações compensatórias que aumentam a reabsorção de Na^+-Cl^- e água na porção proximal do néfron. A redução do volume de água que chega ao ducto coletor significa, no diabetes insípido, redução do volume de urina formado.[6]

Efeitos adversos

Os diuréticos tiazídicos são fármacos geralmente seguros e eficazes. A toxicidade usualmente resulta de distúrbios eletrolíticos plasmáticos, os quais podem levar à depleção do volume extracelular, hiponatremia e hipocalemia. Entre estes, o efeito mais prevalente é a hipocalemia, a qual é consequência de dois efeitos combinados: a liberação de aldosterona induzida pela contração de volume e o fornecimento aumentado de Na^+ e Cl^- ao duto coletor. Ambos os efeitos provocam aumento da reabsorção de Na^+ através dos canais apicais existentes na porção cortical do ducto coletor, o que aumenta a força motriz para secreção de K^+.

A hipocalemia reduz o potencial de repouso da membrana, diminuindo a probabilidade de ocorrerem potenciais de ação em nervos e músculos. Daí decorrem sintomas previsíveis, como flacidez muscular, íleo paralítico, confusão e letargia, além de várias arritmias cardíacas, como bradicardia sinusal, bloqueio atrioventricular e taquicardia atrial paroxística. A hipocalemia também causa hiperglicemia ao reduzir a secreção de insulina pelas células β do pâncreas. É possível haver hiperglicemia em pacientes não diabéticos tratados com diuréticos tiazídicos, e o controle da glicemia pode descompensar-se em pacientes diabéticos. Como a captação de glicose dependente de insulina promove captação celular de K^+, essa hiperglicemia atenua os efeitos integrais da hipocalemia induzida pelos diuréticos. Uma hipocalemia grave, e eventualmente fatal, pode resultar da administração de insulina sob tais circunstâncias. A hipocalemia pode ser evitada por ingestão de alimentos ricos em K^+, especialmente frutas, como a banana, ou com suplementos alimentares que contêm K^+. O uso concomitante de diuréticos poupadores de K^+ e diuréticos tiazídicos é uma estratégia alternativa para evitar hipocalemia, e várias combinações de fármacos com hidroclorotiazida estão disponíveis para esta finalidade (Tabela 27-3).

Como os diuréticos tiazídicos podem causar perda de Na^+ através de uma perda excessiva de água, são capazes de provocar contração de volume e hiponatremia. Esta última provoca edema celular sistêmico e edema cerebral, levando ao aparecimento de sintomas como irritabilidade, depressão e confusão, enquanto a depleção do volume plasmático adiciona sintomas como hipotensão postural, taquicardia, pulso fino, secura de boca, sede e oligúria. Outros efeitos adversos dos diuréticos tiazídicos incluem hipercalcemia e hipofosfatemia, simulando um quadro de hiperparatireoidismo. Como potencial consequência da hiperuricemia, esses agentes também podem precipitar crises de gota. Os uratos são livremente filtrados pelos glomérulos, reabsorvidos no túbulo proximal, secretados nos segmentos mais posteriores do túbulo proximal e, mais adiante, amplamente reabsorvidos. Os uratos são pouco solúveis, e sua concentração normalmente aproxima-se daquela em que os cristais são formados. Os diuréticos tiazídicos

interferem no transporte de uratos de modo a promover sua retenção.[9] Esse efeito, combinado com a perda de água induzida pelos diuréticos tiazídicos, pode elevar a concentração plasmática de uratos além de seus limites de solubilidade e provocar a formação de cristais de urato. Esses cristais podem desencadear a resposta inflamatória conhecida como *gota*. Observava-se hiperlipidemia no passado, quando era rotineira a administração de doses elevadas de diuréticos tiazídicos (p. ex., >25 mg de hidroclorotiazida/dia) para o tratamento da hipertensão.[17]

Não é comum haver reações alérgicas pelo uso de diuréticos tiazídicos, contudo podem manifestar-se febre, erupções cutâneas, nefrite intersticial e insuficiência renal. Pacientes alérgicos a sulfonamidas não devem ser tratados com diuréticos tiazídicos.

Diuréticos de Alça

Os diuréticos de alça são assim chamados em alusão ao local onde atuam, no ramo ascendente espesso da alça de Henle (RAEH), onde inibem a reabsorção de Na^+ e Cl^- (Fig. 27-6). Uma vez que aproximadamente 20 a 25% do Na^+ filtrado são reabsorvidos nesse segmento, a magnitude da natriurese resultante pode ser muito maior em comparação com outros diuréticos. Esses fármacos são ocasionalmente referidos como diuréticos de teto alto, de alta eficácia ou potentes. Diuréticos que atuam em segmentos distais em relação ao RAEH apresentam efeito máximo bem menor sobre a reabsorção de Na^+. Os diuréticos de alça são estruturalmente distintos entre si (Fig. 27-7). A furosemida e a bumetanida são sulfonamidas derivadas do ácido aminobenzoico. A torsemida é uma sulfonilureia piridínica e o ácido etacrínico é um derivado cetônico insaturado do ácido ariloxiacético.

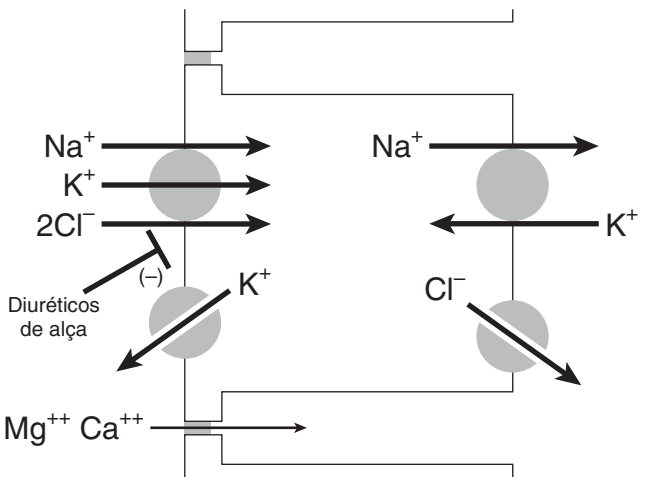


FIGURA **27-6** Ação dos diuréticos de alça no ramo ascendente espesso da alça de Henle. Os íons Na^+, K^+ e Cl^- entram na célula a partir do fluido tubular através do cotransportador Na^+, K^+, $2Cl^-$. O Na^+ intracelular é removido por ação da Na^+/K^+-ATPase basolateral, enquanto o Cl^- sai da célula através de canais de Cl^- basolaterais. O K^+ é parcialmente reciclado à medida que sai da célula através de um canal apical. Essa ação cria um potencial resultante positivo na luz tubular, o qual atua como força motriz eletrogênica para a reabsorção paracelular de cátions como Na^+, Mg^{2+} e Ca^{2+}. Os diuréticos de alça ligam-se a um dos locais de ligação de Cl^- no cotransportador Na^+, K^+, $2Cl^-$ e aumentam a chegada de Na^+ e Cl^- aos segmentos tubulares mais distais, aumentando a exceção de Na^+ e Cl^-. A reciclagem de K^+ é também comprometida, provocando aumento da excreção de Mg^{2+} e Ca^{2+}.

Efeitos farmacológicos

O Na^+ e o Cl^- são reabsorvidos nas porções medular e cortical do RAEH através do cotransportador Na^+, K^+, $2Cl^-$, conforme descrito na Figura 27-6.[22] Evidências obtidas com bumetanida radioativa sugerem que os diuréticos de alça ligam-se a um dos locais de ligação de Cl^- no cotransportador, uma vez que a ligação da bumetanida é aumentada por Na^+ e K^+, mas inibida pelo Cl^-. A ligação dos diuréticos de alça ao cotransportador Na^+, K^+, $2Cl^-$ interrompe efetivamente o transporte de íons e impede a reabsorção de Na^+ e Cl^-. A reabsorção de K^+ é igualmente inibida, fato que reduz o potencial elétrico positivo intraluminal que normalmente está presente no RAEH; isso reduz a força motriz para a reabsorção paracelular de cátions nesse segmento (Fig. 27-6).[22] Há excreção adicional de K^+ no ducto coletor em resposta ao aumento da apresentação de Na^+ nesse local, bem como aumento da secreção de aldosterona, como descrito para os diuréticos tiazídicos. A quantidade de ácido titulável secretada pelo ducto coletor é igualmente aumentada pelos diuréticos de alça, atuando pelo mesmo mecanismo. Os diuréticos de alça aumentam a excreção de Na^+, K^+, Ca^{2+}, Cl^-, H^+ e Mg^{2+}. O efeito sobre o Ca^{2+} é particularmente notável, uma vez que a ação hipercalciúrica dos diuréticos de alça opõe-se ao efeito hipocalciúrico exercido pelos tiazídicos.

No rim como um todo, a inibição da reabsorção de Na^+ e Cl^- no RAEH reduz o gradiente osmótico intersticial medular, o qual constitui a força motriz que comanda a reabsorção de água nas alças de Henle descendentes adjacentes e nos ductos coletores. Através do bloqueio da reabsorção de NaCl no RAEH, um líquido tubular mais isotônico é remetido ao ducto coletor, comprometendo a capacidade renal de eliminar urina diluída. A associada redução do gradiente intersticial medular significa que menos água pode ser extraída do fluido tubular, o que compromete a capacidade do rim de eliminar uma urina mais concentrada.[19] A urina produzida na presença de diuréticos de alça não difere muito do plasma, independentemente dos níveis de ADH (*i.e.*, há redução da depuração de água livre).

Considerando o organismo como um todo, os diuréticos de alça reduzem o volume de líquido extracelular e a pressão sanguínea, como descrito para os tiazídicos, ressalvando-se que a magnitude desses efeitos é tipicamente maior para os diuréticos de alça. A furosemida aumenta também a capacitância venosa, o que produz redução da pressão de enchimento ventricular esquerda.

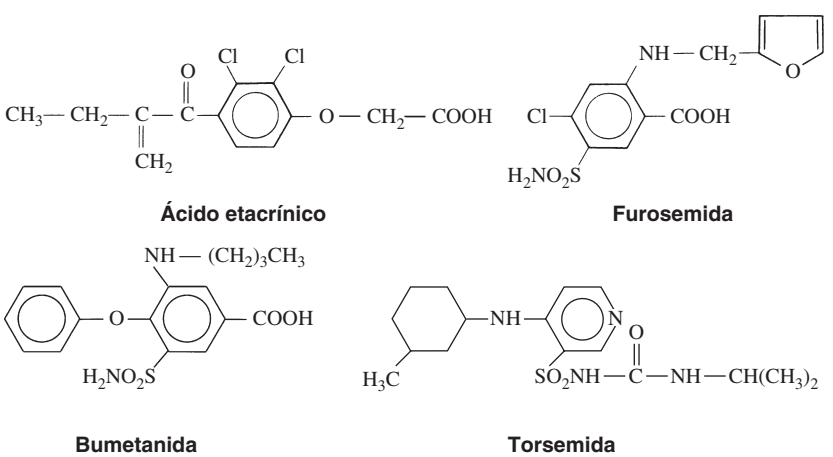


FIGURA **27-7** Fórmulas estruturais de diuréticos de alça.

Esse efeito parece ser mediado por prostaglandinas e ocorre antes da diurese, sendo especialmente útil no tratamento de edema pulmonar agudo com administração intravenosa de furosemida.

Absorção, destino e eliminação

Apesar de estruturalmente diferentes entre si, os diuréticos de alça apresentam substanciais semelhanças quanto a absorção, destino e eliminação. A furosemida está disponível em formulações orais e injetáveis, e a taxa de absorção para a via oral é de 65%. A diurese inicia-se em cinco minutos após administração intravenosa e dura duas horas; após administração oral ou intramuscular o efeito tem início em cerca de 30 minutos e dura entre seis e oito horas. A furosemida tem alta taxa de ligação a proteínas plasmáticas, sendo metabolizada pelo fígado e eliminada na urina e nas fezes. Diante de função renal normal, apresenta meia-vida de 30 a 70 minutos, porém esta aumenta para nove horas em pacientes com doença renal em estágio terminal.

A torsemida está disponível nas formas oral e intravenosa, sendo rapidamente absorvida após a administração oral, com 80 a 90% de biodisponibilidade. A diurese inicia-se em 30 a 60 minutos e dura aproximadamente seis horas. A torsemida liga-se em alta proporção a proteínas e é metabolizada em cerca de 80% pelo sistema citocromo P450 hepático antes de ser eliminada através da urina. O tempo de meia-vida para eliminação é tipicamente duas a quatro horas, podendo aumentar para sete a oito horas em casos de cirrose hepática.

A bumetanida é disponibilizada nas formas oral e injetável. A diurese começa em dois a três minutos após administração intravenosa, ou em 30 a 60 minutos após administração oral ou intramuscular, durando aproximadamente seis horas. A bumetanida também se liga em alta proporção a proteínas plasmáticas, é metabolizada pelo fígado e eliminada na urina.

O ácido etacrínico está disponível em formulações para uso oral e intravenoso. A diurese tem início cinco minutos após a administração intravenosa e dura duas horas, enquanto o início do efeito diurético após administração oral tarda 30 a 60 minutos e tem duração aproximada de 12 horas. O ácido etacrínico tem alta taxa de ligação proteica, é metabolizado pelo fígado e eliminado na urina e na bile. Se a função renal for normal, a meia-vida do ácido etacrínico é de duas a quatro horas.

Usos terapêuticos

Os diuréticos de alça são predominantemente utilizados no tratamento de edemas.[12,18] Na insuficiência cardíaca, o baixo débito cardíaco acarreta perfusão renal insuficiente, o que causa retenção de volume.[23] Dependendo da gravidade da disfunção cardíaca, a retenção de volume pode chegar ao ponto de provocar edema e dilatação cardíaca, o que piora a insuficiência cardíaca. A retenção de líquido nos pulmões pode igualmente produzir graves consequências na insuficiência cardíaca. Os diuréticos de alça reduzem o volume plasmático de modo a promover a migração do líquido do edema tecidual de volta à circulação, a partir de onde pode ser eliminado. Diversas doenças renais primárias e secundárias são caracterizadas pela retenção de sais e água e por hipercalemia. Os diuréticos tiazídicos podem ser utilizados em alguns desses casos, porém tornam-se ineficazes quando a taxa de filtração glomerular cai para menos de 30 mL/min.

Os diuréticos de alça são os fármacos de primeira escolha para o controle do volume na insuficiência renal. A partir de uma doença hepática primária pode originar-se edema, o qual nesse contexto é decorrente de uma baixa pressão oncótica plasmática em função de hipoalbuminemia, formação de ascite, baixa perfusão renal e liberação de aldosterona aumentada. Os diuréticos de alça têm seu lugar no controle dessa síndrome complexa, reduzindo a retenção de líquido e eletrólitos pelo rim. Contudo, alguns pacientes com doença hepática podem ser resistentes à ação desses fármacos, os quais podem causar uma perigosa hipovolemia em outros. É necessário ter grande precaução ao usar diuréticos de alça no tratamento de edemas e ascites em caso de doença hepática.

Os diuréticos de alça são também os fármacos de escolha no tratamento do edema pulmonar agudo.[6] Nessa condição, a furosemida é usualmente administrada por via parenteral, produzindo rápida redução da congestão pulmonar. Conforme comentado anteriormente, essa resposta ocorre mesmo antes do início de uma natriurese significativa e parece ser parcialmente promovida por um aumento da capacitância venosa mediado por prostaglandinas. Essa ação causa diminuição da pressão de enchimento ventricular esquerdo, o que alivia o edema pulmonar. A resposta é mantida através da redução da retenção de líquido e eletrólitos mais prolongada, mediada pela furosemida.

Além da utilização no tratamento do edema, os diuréticos de alça são úteis no controle de outras condições. Na hipertensão refratária, esses fármacos são empregados para combater a retenção de líquidos e eletrólitos promovida por vasodilatadores potentes, como o minoxidil e a hidralazina. Em tais casos, um diurético poupador de K^+ é também incluído no esquema para prevenir a hipocalemia. Os diuréticos de alça são utilizados também no tratamento da hipercalcemia.[5] Conforme discutido anteriormente (Fig. 27-6), os diuréticos de alça reduzem a reabsorção de Ca^{2+} no RAEH. Pacientes hipercalcêmicos recebem furosemida por via intravenosa, a qual produz pronta redução da concentração plasmática de Ca^{2+}. Para a manutenção do volume plasmático e a prevenção da perda de Na^+ e K^+, é necessário infundir simultaneamente salina normal em ritmo equivalente ao fluxo urinário.

Efeitos adversos

Assim como ocorre com os diuréticos tiazídicos, a toxicidade dos diuréticos de alça normalmente é decorrente de distúrbios eletrolíticos plasmáticos, tais como hiponatremia e hipocalemia e depleção do volume extracelular. A magnitude desses efeitos pode ser maior que a dos efeitos produzidos pelos tiazídicos, uma vez que os diuréticos de alça produzem natriurese mais pronunciada. A hipocalemia produzida pelos diuréticos de alça deve-se a um mecanismo semelhante ao descrito para os tiazídicos (aumento da troca de K^+ por Na^+ no ducto coletor) e pode associar-se à alcalose metabólica.[9] Também similarmente ao diuréticos tiazídicos, a hipocalemia é o mais prevalente entre os distúrbios eletrolíticos e exerce vários efeitos neuromusculares e metabólicos. Dado que os diuréticos de alça são empregados rotineiramente para auxiliar na regulação do volume plasmático em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, cabe aqui chamar a atenção para uma importante interação medicamentosa. A digoxina e outros glicosídeos cardíacos digital-símiles são utilizados para aumentar a contratilidade miocárdica no coração insuficiente. Vários efeitos tóxicos estão associados ao uso de glicosídeos cardíacos (Cap. 25). A toxicidade dos digitálicos aumenta em condições de hipocalemia. Os diuréticos tiazídicos e de alça aumentam a probabilidade e a gravidade da toxicidade digitálica.[9]

A hiponatremia causa edema celular sistêmico e edema cerebral, levando ao aparecimento de sintomas como irritabilidade, depressão e confusão. A redução do volume plasmático acrescenta sintomas como hipotensão postural, taquicardia, pulso fino, boca seca, sede e oligúria. Assim como para os diuréticos tiazídicos, o comprometimento da eliminação de uratos ou a desidratação, ou ambos, podem provocar hiperuricemia e gota aguda. De modo similar aos tiazídicos, alguns diuréticos de alça podem causar reações alérgicas de pele potencialmente graves.

Os efeitos adversos anteriormente discutidos em geral são compartilhados com os tiazídicos. Somando-se a esses, os diuréticos de alça apresentam alguns efeitos adversos próprios. Por dificultarem a reabsorção paracelular de Mg^{2+} e Ca^{2+}, os diuréticos de alça também podem provocar hipomagnesemia (um fator de risco para arritmias cardíacas e toxicidade digitálica) e hipocalcemia (a qual, em raras ocasiões, pode causar tetania). Os diuréticos de alça podem provocar diversos problemas gastrointestinais, incluindo pancreatite, icterícia, anorexia, mal-estar e dores abdominais. Podem desencadear trombocitopenia e, raramente, anemia aplástica ou agranulocitose, além de reações alérgicas sistêmicas, como vasculites disseminadas. Por fim, os diuréticos de alça afetam o sistema nervoso central, sendo que os efeitos adversos mais importantes são zumbido e perda da audição, vertigem e parestesias. Devido aos efeitos ototóxicos que exercem, os diuréticos de alça não devem ser administrados concomitantemente com outros fármacos ototóxicos, como os aminoglicosídeos.

Inibidores de Anidrase Carbônica

A acetazolamida é o protótipo dessa classe de fármacos, os quais são sulfonamidas não bacteriostáticas, e está entre os poucos membros dessa classe que ainda estão no mercado como diuréticos. Os inibidores de anidrase carbônica estão entre os diuréticos mais antigos disponibilizados, e a busca por novos membros dessa família resultou na descoberta dos diuréticos tiazídicos.

Efeitos farmacológicos

A acetazolamida é um potente inibidor da enzima anidrase carbônica, a qual catalisa a reação reversível envolvendo o ácido carbônico para formar tanto água e dióxido de carbono, como HCO_3^- e H^+. O bloqueio dessa enzima compromete a reabsorção de HCO_3^- no túbulo proximal, levando ao aumento do fornecimento de Na^+, K^+ e HCO_3^- para o néfron distal e, em última instância, à diurese alcalina.[13]

Absorção, destino e eliminação

A acetazolamida é prontamente absorvida no trato gastrointestinal, com o pico de concentração atingido em duas horas. Esse fármaco é disponibilizado sob a forma de cápsulas que proporcionam uma liberação prolongada. A acetazolamida não é metabolizada e liga-se com grande afinidade à anidrase carbônica, concentrando-se nas células que apresentam alta quantidade da enzima, como os eritrócitos e as células do córtex renal. É eliminada pela urina sem alterações, em resultado de secreção ativa e de algum grau de reabsorção passiva. Apresenta meia-vida de 2,5 a seis horas.

Usos terapêuticos

Os inibidores da anidrase carbônica podem ser utilizados no tratamento do edema da insuficiência cardíaca congestiva, porém na atualidade seu uso com essa finalidade já não é tão expressivo. No tratamento de edemas, os melhores resultados são obtidos quando o fármaco é administrado em dias alternados ou a cada dois dias, proporcionando aos rins a oportunidade de recuperar a perda de HCO_3^-. Os inibidores da anidrase carbônica também inibem a formação de humor aquoso e podem ser utilizados na redução da pressão intraocular no glaucoma de ângulo aberto e antes de uma cirurgia em casos de glaucoma de ângulo fechado. O tratamento do glaucoma constitui a indicação terapêutica da maioria dos inibidores de anidrase carbônica atualmente comercializados. Por motivos ainda pouco estabelecidos, mas talvez devido à tendência à acidose com o uso desses fármacos, os inibidores de anidrase carbônica são também úteis no tratamento da epilepsia (especialmente nas crises de ausência em crianças). Por fim, um uso para esses fármacos é no tratamento da doença das alturas (mal das montanhas), quando devem ser administrados antes da subida e, se necessário, durante alguns dias após, para eliminação dos sintomas.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns decorrentes do uso de inibidores da anidrase carbônica incluem sensação de formigamento nas extremidades, zumbido, alterações do paladar, perda de apetite, náusea e vômitos. Esses efeitos colaterais são especialmente comuns no início da terapia. A diurese alcalina causada pelos inibidores de anidrase carbônica pode também alterar a eliminação de outros fármacos; a eliminação de ácidos fracos é aumentada (efeito às vezes aproveitado no tratamento da toxicidade de certos fármacos), enquanto a eliminação de bases fracas é diminuída. Além disso, como são derivados de sulfonamida, alguns indivíduos apresentam reações alérgicas típicas a esses fármacos. Essa resposta usualmente manifesta-se como *rashes*, porém raramente se torna fatal em decorrência de reações mais severas, como anafilaxia e síndrome de Stevens-Johnson.

Diuréticos Osmóticos

O manitol é o protótipo dos diuréticos osmóticos. Trata-se de uma classe de fármacos que difere daqueles anteriormente discutidos quanto a dois importantes aspectos: as quantidades necessárias para exercerem seus efeitos e o local em que causam diurese.

Efeitos farmacológicos

Contrastando com outros fármacos que são administrados em pequenas concentrações para bloquear transportadores, o manitol é administrado por via intravenosa em quantidades da ordem de gramas (tipicamente, 50 a 200 g durante um período de 24 horas) e atua como soluto impermeável no espaço extracelular. Dado seu efeito de aumento da osmolalidade do espaço extracelular, a água é extraída do espaço intracelular para equilibrar as diferenças osmóticas. O manitol é livremente filtrado no glomérulo, sendo pouco reabsorvido (<10%) e não é secretado. O manitol transporta na urina a água extraída das células. Diferentemente dos demais diuréticos aqui discutidos, o manitol diminui seletivamente o volume intracelular (aumentando, contudo, a excreção de Na^+ e Cl^-).

Absorção, destino e eliminação

O manitol deve ser administrado por via intravenosa para que exerça seus efeitos diuréticos. No tratamento do edema cerebral, diminui o volume intracerebral em 15 minutos e promove uma diurese evidente no prazo de uma a três horas. É pouco metabolizado e sua eliminação ocorre pela urina, com meia-vida de 70 a 100 minutos.

Usos terapêuticos

Existem três indicações principais para a administração de manitol. A primeira delas é para aumentar ou manter o fluxo urinário. A manutenção do fluxo urinário durante a fase de insuficiência renal aguda pode bloquear a progressão da doença para a fase crônica e irreversível. Esse efeito pode igualmente ser aproveitado para acelerar a eliminação de toxinas do organismo, as quais podem ser capturadas na urina. A segunda indicação consiste na extração de água intracelular, quando o manitol pode ser administrado para diminuir o edema cerebral e a pressão intracraniana. Por fim, o manitol é administrado no período pré-operatório para reduzir a pressão intraocular antes de cirurgia de glaucoma.

Efeitos adversos

Efeitos adversos são comuns durante e após a infusão de manitol. A redistribuição de líquido do compartimento intracelular para o extracelular causa vários problemas, tais como congestão pulmonar, desequilíbrio eletrolítico, secura de boca, sede, visão turva, convulsões, náuseas e vômitos, febre, seguidos de dor, tromboflebite e infecção no local da injeção. O *status* cardiovascular dos pacientes deve ser cuidadosamente avaliado antes de administrar manitol, uma vez que há risco de sobrevir insuficiência cardíaca congestiva grave.

Antagonistas do Hormônio Antidiurético

Diferentemente dos natriuréticos, essa classe de fármacos previne principalmente a reabsorção de água, aumentando seletivamente a depuração de água livre. Há diversos fármacos disponíveis que produzem esse efeito, como o lítio e o antibiótico demeclociclina, porém na prática esses fármacos raramente são empregados com essa finalidade. A conivaptana e seu congênere ativo por via oral, a tolvaptana, foram aprovados mais recentemente para o tratamento da hiponatremia aguda. Outros congêneres ativos por via oral (lixivaptana, satavaptana) estão atualmente em fase de desenvolvimento.

Efeitos farmacológicos

A conivaptana é um antagonista não peptídico competitivo dos receptores V_2 de vasopressina.[1] O fármaco impede a indução, mediada pelo ADH (vasopressina), da inserção dos canais de água (aquaporinas) nas membranas apicais das células principais do ducto coletor. Isso impede a absorção de água pelos ductos coletores e aumenta sua eliminação. O aumento da depuração de água livre aumenta o volume urinário produzido e diminui a osmolalidade da urina, principalmente pelo aumento da concentração de Na^+. Essas ações tornam a conivaptana particularmente conveniente para o tratamento da hiponatremia.

Absorção, destino e eliminação

A conivaptana está disponível apenas para administração intravenosa. É um fármaco que se liga extensivamente a proteínas plasmáticas, apresentando meia-vida de eliminação de aproxima-

damente oito horas. A conivaptana é metabolizada por enzimas do citocromo P450 no fígado e seus metabólitos são eliminados principalmente nas fezes.

Usos terapêuticos

O uso da conivaptana foi originalmente aprovado para tratamento da hiponatremia euvolêmica em pacientes hospitalizados. Em 2007 essa aprovação foi estendida aos pacientes com hiponatremia hipervolêmica.[4] O fármaco é útil principalmente no tratamento da síndrome de antidiurese inadequada e da hiponatremia na insuficiência cardíaca congestiva. Somente pacientes hospitalizados podem receber a conivaptana, uma vez que sua administração é exclusivamente intravenosa.

Efeitos adversos

A conivaptana geralmente é bem tolerada e são poucos os relatos de efeitos adversos. Dentre estes, os efeitos mais comuns em virtude do bloqueio do receptor V_2 incluem sede, dor de cabeça, hipocalemia e vômitos.[1] Concentrações terapêuticas de conivaptana bloqueiam os receptores V_{1A} de vasopressina e pode haver vasodilatação e hipotensão. É comum haver reações cutâneas no local de infusão. Deve-se ter cuidado para não reverter a hiponatremia muito rapidamente, caso contrário pode haver desmielinização osmótica.[4] É necessário cautela com pacientes que apresentam comprometimento renal, o qual reduz a eliminação do fármaco. Fármacos indutores de citocromo P450 podem reduzir a ação da conivaptana e vice-versa. A conivaptana tem apresentado efeitos teratogênicos em animais de laboratório e não deve ser administrada em mulheres grávidas.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

As principais interações medicamentosas envolvendo diuréticos estão resumidas na Tabela 27-4, e alguns aspectos adicionais relacionados com medicamentos fitoterápicos são discutidos no final desta seção. A terapia diurética geralmente não tem influência sobre a prática odontológica. Entretanto, empregam-se na odontologia epinefrina, sedativos, analgésicos opioides, adrenocorticoesteroides e anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) que apresentam risco de interações em pacientes que estejam sob tratamento com agentes diuréticos, podendo advir efeitos adversos clinicamente significativos. O motivo que leva a maioria dos pacientes a tomar agentes diuréticos é a hipertensão essencial. As implicações dessa doença e de seu tratamento na prática odontológica são discutidos no Capítulo 28.[16] Recomenda-se especial cautela com pacientes que apresentam insuficiência cardíaca congestiva, arritmias cardíacas e quaisquer outras condições em que a piora da hipocalemia possa resultar em efeito adverso.

Conforme discutido anteriormente, os diuréticos tiazídicos e de alça são perdedores de K^+ e, assim, causam hipocalemia. As estratégias empregadas para compensar a perda de K^+ incluem aumentar a ingesta de K^+ na dieta, prescrever suplementos de K^+ ou usar simultaneamente um diurético poupador de K^+. Todavia, esses pacientes ainda podem apresentar baixa concentração plasmática de K^+. Nessas circunstâncias, a epinefrina contida nos cordões de retração gengival e soluções de anestésicos locais podem produzir uma hipocalemia transitória que aumenta a propensão a arritmias deflagradas pela epinefrina.

O uso de doses anti-inflamatórias de adrenocorticosteroides mesmo com modesta atividade mineralocorticoide, como a hidrocortisona, pode também promover hipocalemia por intensificação do efeito hipocalemiante dos diuréticos tiazídicos e de alça. Contrastando com o rápido início dos efeitos transitórios da epinefrina sobre a concentração plasmática de K^+, os efeitos hipocalêmicos dos adrenocorticosteroides ocorrem lentamente e têm efeito prolongado. Tais efeitos provavelmente não assumem importância clínica até o paciente ter deixado o consultório odontológico. Qualquer fator capaz de provocar hipocalemia constitui motivo

TABELA 27-4

Interações Medicamentosas que Envolvem Agentes Diuréticos

DIURÉTICO	FÁRMACO INTERATIVO	EFEITO
Tiazídicos, diuréticos de alça, diuréticos poupadores de K^+	Anticoagulantes	Aumento da concentração de fatores de coagulação em função da redução do volume plasmático; diminuição do efeito anticoagulante
	Aspirina, AINEs	Bloqueio da natriurese e do efeito hipotensivo pela inibição da cicloxigenase
	Sais de lítio	Diminuição da excreção de Li^+ e consequente aumento de sua toxicidade
	Antagonistas adrenérgicos, agonistas α_2-adrenérgicos, vasodilatadores, inibidores de ECA, BRAs	Aumento da resposta anti-hipertensiva
	Uricosúricos	Aumento da reabsorção de ácido úrico, reduzindo a eficácia do agente uricosúrico
Tiazídicos, diuréticos de alça	Hipoglicemiantes orais, insulina	Hiperglicemia induzida pela hipocalemia
	Bloqueadores neuromusculares não despolarizantes	Potencialização da paralisia induzida pela hipocalemia
	Agonistas adrenérgicos	Arritmias induzidas pela hipocalemia
	Digoxina	Potencialização da toxicidade digitálica induzida pela hipocalemia
	Corticotropina, esteroides adrenais	Diminuição da diurese; aumento da hipocalemia
Tiazídicos, diuréticos de alça	Colestiramina, colestipol	Diminuição da absorção dos tiazídicos
	Aminoglicosídeos, cisplatina	Ototoxicidade
	Clofibrato, varfarina	A competição da furosemida pela ligação a proteínas plasmáticas aumenta a fração livre do clofibrato e da varfarina
	Cefalosporinas	Aumento da toxicidade renal
Diuréticos poupadores de K^+	Inibidores de ECA, suplementos de K^+, ciclosporina	Hipercalemia

ECA, enzima conversora de angiotensina; *BRA*, bloqueadores do receptor de angiotensina II; *AINEs*, anti-inflamatórios não esteroidais.

de grande preocupação para pacientes com insuficiência cardíaca congestiva sob tratamento com digitálicos, uma vez que a hipocalemia é causa bem conhecida de arritmias cardíacas fatais em tais indivíduos.

Além disso, são maiores as chances de ocorrer síncope em pacientes odontológicos que estejam tomando diuréticos devido à redução do volume intravascular. Hipnóticos sedativos e analgésicos opioides estão entre os fármacos que mais prontamente causam hipotensão ortostática na presença de diuréticos.

Os AINEs empregados para aliviar odontalgias podem antagonizar o efeito anti-hipertensivo dos diuréticos. Essa interação não apresenta importância clínica no uso de curta duração, contudo pode tornar-se relevante se os AINEs forem prescritos para o tratamento da dor dentária crônica.

Em relação à gravidez, a maioria dos diuréticos são classificados de classe D, ou seja, apresentam risco comprovado de lesão fetal. Assim, também a amamentação geralmente é contraindicada, porque a maioria desses fármacos passa para o leite materno.

Como vários medicamentos fitoterápicos despertam interesse por suas propriedades diuréticas, alguns pacientes podem fazer uso de diuréticos sem a adequada supervisão médica, enquanto outros podem preferir combinar o uso desses medicamentos a uma farmacoterapia com diuréticos contemporâneos, baseados na potencialmente errônea crença de que todos os diuréticos trabalham melhor quando usados em conjunto. As ervas empregadas como diuréticos incluem dente de leão, erva cavalinha, raiz de pedra (*Collinsonia canadensis*), amor de hortelão (*Galium aparine*), rainha do prado (*Ulnaria filipendula*), hortência (*Hydrangea sp*), pipsissewa (*Chimaphila umbellata*), vara de ouro (*Solidago sp*), levístico (*Levisticum officinale*) e salsinha (*Petroselinum crispum*). O mecanismo de ação dessas ervas ainda não foi estabelecido. Apesar de atuar como diurético perdedor de K^+, afirma-se que o dente de leão é uma fonte rica de K^+; esse fato pode ser preocupante em indivíduos que estejam fazendo uso de um diurético poupador de K^+. Por fim, o ácido glicirrízico do alcaçuz "real" (p. ex., europeu), utilizado em confeitaria e também em diversas aplicações médicas, apresenta propriedades mineralocorticoides. A complacência excessiva com esse tipo de doce de alcaçuz tem causado hipertensão e, se consumido juntamente com diuréticos, pode exacerbar os efeitos depletores de K^+ dos diuréticos tiazídicos e de alça ou inibir as atividades da espironolactona. Não deve ser desprezada a possibilidade de interação medicamentosa entre diuréticos e terapias alternativas.

FÁRMACOS DIURÉTICOS

Nome não Comercial (Genérico)	*Nome Comercial (Marca)*
Tiazídicos e Derivados Relacionados	
Bendroflumetiazida	Em associação: Diserim
Benztiazida[i]	—
Clorotiazida[i]	—
Clortalidona	Clorton, Higroton
Hidroclorotiazida	Clorana, Drenol, outros
Hidroflumetiazida[i]	—
Indapamida	Indapen, Natrilix
Meticlotiazida[i]	—
Metolazona[i]	—
Politiazida[i]	—
Quinetazona[i]	—
Triclormetiazida[i]	—
Diuréticos de Alça	
Bumetanida	Burinax
Ácido etacrínico[i]	—
Furosemida	Furosan, Furosix, Lasix, outros
Torsemida[i]	—
Agentes Poupadores de K^+	
Amilorida	Em associações: Amirétic, Moduretic, outros
Eplerenona	—
Espironolactona	Aldactone, Aldosterin, Spiroctan
Triantereno	Em associação: Iguassina
Não Eletrólitos Osmóticos	
Glicerina (Glicerol)[ii]	—
Isossorbida[ii]	—
Manitol[ii]	—
Inibidores da Anidrase Carbônica	
Acetazolamida	Diamox
Brinzolamida[ii]	Azopt
Diclorfenamida[i]	—
Dorzolamida[†]	Ocupress, Trusopt
Metazolamida[i]	—
Antagonista do Receptor do Hormônio Antidiurético	
Conivaptana[i]	—

[i]Não disponível atualmente no Brasil.
[ii]As preparações disponíveis no Brasil não são para uso como diuréticos.
[ii]Apenas preparações sem nome comercial estão disponíveis.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cawley M: Hyponatremia: current treatment strategies and the role of vasopressin antagonists. *Ann Pharmacother* 41:840-850, 2007.
2. Dustan HR, Tarazi RC, Bravo EL: Diuretic and diet treatment of hypertension. *Arch Intern Med* 133:1007-1013, 1974.
3. Edelman IS: The initiation mechanism in the action of aldosterone on sodium transport. *J Steroid Biochem* 3:167-172, 1972.
4. Ellison DH, Berl T: The syndrome of inappropriate antidiuresis. *N Engl J Med* 356:2064-2072, 2007.
5. Ferdinand KC: Update in pharmacological treatment of hypertension. *Cardiol Clin* 19:279-294, 2001.
6. Francisco LL, Ferris TF: The use and abuse of diuretics. *Arch Intern Med* 142:28-32, 1982.
7. Friedman PA: Mechanisms of renal calcium transport. *Exp Nephrol* 8:343-350, 2000.
8. Gifford RW Jr: Role of diuretics in treatment of essential hypertension. *Am J Cardiol* 58:15A-17A, 1986.
9. Greenberg A: Diuretic complications. *Am J Med Sci* 319:10-24, 2000.
10. Greger R: Physiology of renal sodium transport. *Am J Med Sci* 319:51-62, 2000.
11. Kleyman TR, Sheng S, Kosari F, et al: Mechanism of action of amiloride: a molecular perspective. *Semin Nephrol* 19:524-532, 1999.
12. Lee TH, Goldman L: Which drug for hypertension? *Harvard Heart Lett* 3:1-6, 1992.
13. Maren TH: Carbonic anhydrase: chemistry, physiology, and inhibition. *Physiol Rev* 47:595-781, 1967.
14. Ogilvie RI, Schlieper E: The effect of hydrochlorothiazide on venous reactivity in hypertensive man. *Clin Pharmacol Ther* 11:589-594, 1970.
15. Puschett JB: Diuretics and the therapy of hypertension. *Am J Med Sci* 319:1-9, 2000.
16. Salvatti A, Ghiadoni L: Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: an update. *J Am Soc Nephrol* 17(4 Suppl 2):S25-S29, 2006.
17. Ramsey LE: Thiazide diuretics in hypertension. *Clin Exp Hypertens* 21:805-814, 1999.
18. Reyes AJ: Diuretics in the treatment of patients who present heart failure and hypertension. *Hum Hypertens* 16(Suppl 1):S104-S113, 2002.
19. Shankar SS, Brater DC: Loop diuretics: from the Na-K-2Cl transporter to clinical use. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F11-F21, 2003.
20. Stoner LC, Burg MB, Orloff J: Ion transport in cortical collecting tubule: effect of amiloride. *Am J Physiol* 227:453-479, 1974.

21. Strewler GJ, Orloff J: Role of cyclic nucleotides in the transport of water and electrolytes. *Adv Cyclic Nucleotide Res* 8:311-361, 1977.
22. Suki WN, Eknoyan G, Martinex-Maldonado M: Tubular sites and mechanisms of diuretic action. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 13:91-106, 1973.
23. Taylor SH: Diuretic therapy in congestive heart failure. C*ardiol Rev* 8:104-114, 2000.

BIBLIOGRAFIA

Acara MA: Renal pharmacology—diuretics. In Smith CM, Reynard AM, editors: *Textbook of pharmacology*, Philadelphia, 1992, Saunders.

Better OS, Greger RF, Knauf H, et al: *Diuretics. Handbook of experimental pharmacology*, vol 117, New York, 1995, Springer.

Brater DC: Pharmacology of diuretics, *Am J Med Sci* 319:38-50, 2000.

Francisco LL, Ferris TF: The use and abuse of diuretics, *Arch Intern Med* 142:28-32, 1982.

Hebert SC: Molecular mechanisms, *Semin Nephrol* 19:504-523, 1999.

Puschett JB: Pharmacological classification and renal actions of diuretics, *Cardiology* 84(Suppl 2): 4-13, 1994.

Sica DA: Diuretic-related side effects: development and treatment, *J Clin Hypertension (Greenwich)* 6:532-540, 2004.

CAPÍTULO 28

Fármacos Anti-hipertensivos

FRANK J. DOWD E WILLIAM B. JEFFRIES

Cerca de 29% dos norte-americanos são portadores de hipertensão, que constitui a principal causa de doença cardiovascular no mundo inteiro.[10] Uma avaliação detalhada da prevalência de hipertensão revela que ela está distribuída de maneira desproporcional entre os subgrupos de população dos EUA. A hipertensão aumenta com o avançar da idade, mas sua prevalência é muito menor em mulheres antes da menopausa que em homens da mesma idade. Parece também haver um componente étnico na hipertensão[3]: a prevalência é de aproximadamente 23% entre os brancos e os americanos de origem mexicana, e de 32% entre os afro-americanos.

Por tratar-se de doença assintomática, cerca de um terço dos indivíduos afetados desconhecem o seu diagnóstico. A hipertensão sistólica isolada afeta mais de 15% de todos os indivíduos com idade superior a 60 anos. Estudos sugerem que apenas metade dos pacientes hipertensos recebe tratamento farmacológico e, desta fração, apenas metade consegue um controle adequado dos níveis de pressão arterial. Como as consequências em longo prazo da hipertensão (p. ex., doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, insuficiência renal) são devastadoras para a saúde, programas de rastreamento são fundamentais para detectar a doença precocemente, de forma que o tratamento possa ser iniciado antes que as complicações principais se desenvolvam. A educação dos pacientes é também essencial para garantir aderência ao tratamento recomendado, pois a natureza silenciosa da doença e os efeitos colaterais desagradáveis dos fármacos utilizados em seu tratamento podem fazer com que o paciente se sinta melhor sem medicação. Um indivíduo é considerado hipertenso quando a sua pressão arterial sistólica ou diastólica (ou ambas) estiver acima dos valores normais (*i.e.*, pressão arterial sistólica >140 mm Hg ou pressão arterial diastólica >90 mm Hg).[2]

ASPECTOS CLÍNICOS DA HIPERTENSÃO

Classificação

A gravidade da hipertensão é classificada como mostrado na Tabela 28-1. A hipertensão pode aparecer como uma doença primária ou ser secundária a outra doença. *Hipertensão essencial* é o termo utilizado para descrever a presença sustentada de níveis de pressão arterial elevados, sem causa aparente. Quando esse termo foi estabelecido, acreditava-se que a elevação na pressão arterial fosse essencial para manter a perfusão de órgãos no paciente afetado. Atualmente, essa ideia não é mais amplamente aceita, mas o termo ainda permanece em uso. A hipertensão essencial compreende de 80 a 90% dos casos de hipertensão e sua etiologia continua uma incógnita. Embora muito se saiba sobre as alterações cardiovasculares que ocorrem como consequência de uma elevação sustentada na pressão arterial, nenhuma alteração patológica em particular pode ser citada como causa primária. Muitas teorias existem sobre as causas da hipertensão essencial, algumas das quais são discutidas a seguir.

A hipertensão secundária é consequência de uma doença conhecida, como doença renal, vascular ou do parênquima, ou de um distúrbio endócrino, como o feocromocitoma. O tratamento da hipertensão secundária consiste geralmente em tratar a doença subjacente. A hipertensão pode ser sistólica, diastólica ou ambas. Até recentemente, pouca importância era dada à hipertensão sistólica isolada. Entretanto, evidências mais recentes indicaram a sua forte associação a desfechos indesejáveis.[23] Demonstrou-se que o tratamento da hipertensão sistólica isolada em pacientes idosos com um fármaco anti-hipertensivo reduz as taxas de mortalidade, especialmente por acidente vascular cerebral.[14,19] Os resultados foram independentes dos valores da pressão arterial média. A redução da hipertensão sistólica diminui o risco de insuficiência cardíaca[13], e a incidência de demência em idosos aparentemente também diminui.[16]

Na síndrome metabólica, a hipertensão é acompanhada de obesidade abdominal, hiperlipidemia com aterosclerose e hiperglicemia, ou resistência à insulina, ou ambos.[22] Nessa síndrome, a hipertensão é apenas um dos alvos do tratamento. Em que extensão e de que forma cada componente da síndrome está relacionado são questões ainda investigadas.

Regulação da Pressão Arterial

A pressão em um sistema hidráulico é o produto do fluxo através do sistema e da resistência a esse fluxo. As relações entre a pressão arterial média (PAM), débito cardíaco (DC) e resistência periférica total (RPT) podem ser descritas pela seguinte equação:

$$PAM = DC \times RPT$$

O DC é determinado pela carga que chega ao coração (retorno venoso ou pré-carga) e pelo *status* inotrópico e cronotrópico do miocárdio. A RPT depende do diâmetro e da complacência (rigidez) das arteríolas. Esses fatores são regulados pelo tônus da musculatura lisa vascular em repouso, reatividade intrínseca da vasculatura, substâncias vasoativas no sangue e atividade do sistema nervoso simpático. Outro fator importante para a determinação da pressão arterial é o volume sanguíneo que, por sua vez, é controlado pelos rins. As inter-relações entre todos esses fatores estão ilustradas na Figura 28-1.

A pressão arterial tende a permanecer em um valor constante, pois existem muitos mecanismos de controle fisiológico para proteger o organismo contra variações perigosas da pressão arterial. Os dois mecanismos regulatórios mais importantes são o controle em curto prazo pelo sistema nervoso simpático e o controle em longo prazo pelo sistema renal.

O controle instantâneo (momento a momento) da pressão arterial depende em grande parte de barorreflexos, pelos quais a estimulação do sistema nervoso simpático sobre o coração, os vasos

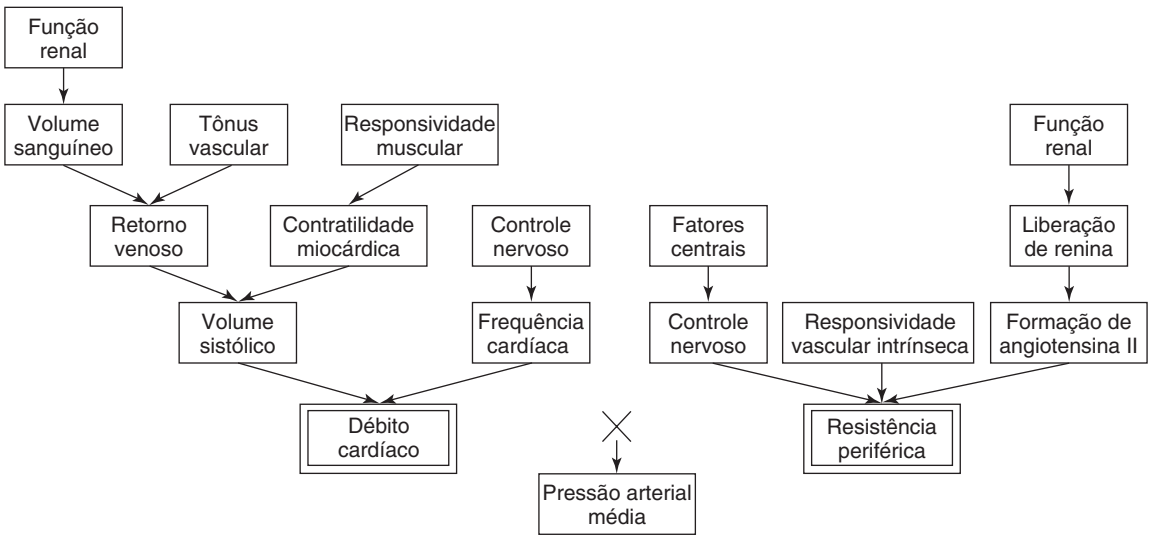


FIGURA **28-1** Fatores envolvidos no controle da pressão arterial média.

TABELA **28-1**

Classificação da Gravidade da Hipertensão com Base na Pressão Arterial

ESTÁGIO	SISTÓLICA (mm Hg)		DIASTÓLICA (mm Hg)
Normal	<120	*e*	<80
Pré-hipertensão	120-139	*ou*	80-89
Estágio 1	140-159	*ou*	90-99
Estágio 2	>160	*ou*	>100

Segundo o Seventh Report of the Joint National Committee on the prevention, detection, and treatment of high bood pressure, JAMA 289: 2534-2573, 2003. O estagiamento da hipertensão corresponde ao valor mais alto de pressão arterial sistólica ou diastólica.

QUADRO **28-1**

Fatores de Risco para o Desenvolvimento ou Agravamento da Hipertensão Essencial

Riscos Inevitáveis	**Riscos Relacionados com o Estilo de Vida**
História familiar	Ingesta de Na^+
Idade	Obesidade
Sexo masculino	Consumo de álcool
Raça afroamericana	Tabagismo
Diabetes	Sedentarismo

de resistência e os vasos de capacitância é ajustada em resposta a uma retroalimentação oriunda de barorreceptores presentes no seio carotídeo e arco aórtico. Tais barorreceptores respondem ao estiramento mecânico (aumento da pressão) com aumento da taxa de disparo dos neurônios sensitivos que inervam as áreas responsáveis pelo controle da pressão arterial no sistema nervoso central (SNC). Quando a pressão arterial aumenta, a atividade daqueles neurônios sensitivos aumenta, havendo consequente inibição da atividade eferente do sistema nervoso simpático, o que por sua vez causa redução da frequência cardíaca, do tônus vascular e da pressão arterial. Por outro lado, em caso de redução abrupta da pressão arterial, o efluxo (*output*) de impulsos provenientes dos barorreceptores diminui, permitindo aumento da descarga simpática periférica. Esse reflexo é responsável pela manutenção da pressão arterial durante estresses rápidos contra a homeostasia cardiovascular, como os induzidos por alterações posturais.

Os estresses crônicos sobre a manutenção da pressão arterial (p. ex., alterações na ingesta de água e sódio) são solucionados pelos rins. Uma alteração de pressão arterial é percebida pelos rins na forma de uma modificação correspondente na pressão de perfusão renal. Esse distúrbio põe em ação dois mecanismos compensatórios. Primeiramente, há uma diminuição (em caso de elevada pressão de perfusão) ou um aumento (em caso de baixa pressão de perfusão) da reabsorção tubular de Na^+ e água. Essas modificações ajustam o volume sanguíneo e, secundariamente, alteram o DC, fazendo com que a pressão arterial retorne aos níveis normais. Quando a perfusão renal é diminuída, os rins também afetam o tônus dos vasos de resistência de maneira mais direta pela liberação de renina (ativando o sistema renina-angiotensina). O resultante aumento dos níveis circulantes de peptídeos angiotensina vasoativos provoca vasoconstrição, e assim eleva a resistência vascular periférica. Os peptídeos angiotensina também promovem retenção de volume por aumento da liberação de aldosterona e contribuem para a hipertrofia muscular e outras alterações estruturais no coração e na vasculatura (coletivamente denominadas *remodelamento*).[4]

O entendimento dos mecanismos fisiológicos que controlam a pressão arterial é importante para o tratamento da hipertensão por dois motivos. Primeiramente, cada um desses mecanismos representa um alvo terapêutico potencial para redução da pressão arterial em um paciente hipertenso. Em segundo lugar, como esses mecanismos existem para evitar modificações na pressão arterial, eles ativam-se na tentativa de restaurar a pressão arterial ao seu nível anterior (elevado) quando se adotam medidas para reduzir a hipertensão.

Características Fisiopatológicas da Hipertensão Essencial

Um paciente com hipertensão essencial comumente possui valores normais de DC e uma RPT elevada. Em um paciente hipertenso, os reflexos barorreceptores funcionam normalmente, mas foram "reajustados" para manter a PAM em um valor mais alto que o normal. Os motivos que provocam essa alteração ainda não são bem conhecidos e permanecem objeto de intensa pesquisa. É evidente que existe um componente genético na hipertensão essencial e que certos fatores de riscos acentuam a elevação da pressão arterial (Quadro 28-1). Para muitos pacientes, a adoção de um estilo

de vida apropriado pode prevenir as complicações cardiovasculares de longo prazo.

Embora a causa da hipertensão essencial seja desconhecida, está bem estabelecido que níveis pressóricos elevados levam à doença cardiovascular e renal. A magnitude da elevação na pressão arterial está diretamente relacionada com a mortalidade global (Fig. 28-2). É assunto pacífico que a redução da pressão arterial em pacientes hipertensos diminui o risco de eventos cardiovasculares, inclusive infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral, e insuficiência renal.[23,26] A deterioração causada por décadas de pressão arterial elevada pode ser observado na forma de hipertrofia ventricular esquerda, espessamento da média das artérias e nefropatia.[18,26] Essas alterações contribuem para o desenvolvimento de doenças como insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana, acidente vascular cerebral, aneurisma e insuficiência renal (Quadro 28-2). Numerosos ensaios clínicos com pacientes hipertensos demonstraram redução nas taxas de morbidade e mortalidade após a redução farmacológica da pressão arterial.

Os pacientes diabéticos são particularmente suscetíveis a comprometimentos de órgãos-alvo resultantes de hipertensão. As recomendações atuais de tratamento indicam que o tratamento anti-hipertensivo deve ser prescrito para diabéticos que possuam a pressão arterial limítrofe ou alta (Tabela 28-1). Para esse propósito, os inibidores da enzima conversora de angiotensina (ECA) são os agentes mais comumente utilizados em função de seus bem documentados efeitos protetores em pacientes diabéticos.[4,21]

Objetivos Gerais da Farmacoterapia Anti-hipertensiva

O objetivo do tratamento da hipertensão essencial é reduzir a pressão arterial aos níveis considerados normais. Como mostrado na Figura 28-1, vários fatores estão envolvidos na determinação da pressão arterial e, consequentemente, podem utilizar-se agentes farmacológicos com diversos mecanismos de ação em monoterapia ou em combinação no tratamento da hipertensão essencial. Os agentes anti-hipertensivos podem ser classificados de acordo com seu mecanismo de ação e uso terapêutico: diuréticos, fármacos que afetam o sistema renina-angiotensina, bloqueadores de canais de Ca^{2+} (BCCs), fármacos que afetam a função simpática, vasodilatadores de ação direta e outros. Dado que as características farmacológicas básicas de muitos fármacos usados no tratamento da hipertensão são descritas em outros capítulos deste livro, apenas as peculiaridades farmacológicas pertinentes ao tratamento da hipertensão serão discutidas em detalhe neste capítulo. A Figura 28-3 mostra os principais locais de ação dos agentes anti-hipertensivos.

DIURÉTICOS

Os diuréticos tiazídicos estão atualmente entre os fármacos mais utilizados para o tratamento inicial da hipertensão essencial. Os diuréticos poupadores de K^+ são comumente utilizados junto com

QUADRO 28-2

Anormalidades Clínicas Resultantes da Hipertensão e da Aterosclerose

Hipertensão
Insuficiência cardíaca congestiva
Acidente vascular cerebral hemorrágico
Insuficiência renal
Retinopatia
Aneurisma dissecante
Crise hipertensiva

Aterosclerose
Doença arterial coronariana
Angina de peito
Infarto do miocárdio
Hipertensão renovascular secundária
Insuficiência vascular periférica
Trombose cerebral — acidente vascular cerebral isquêmico

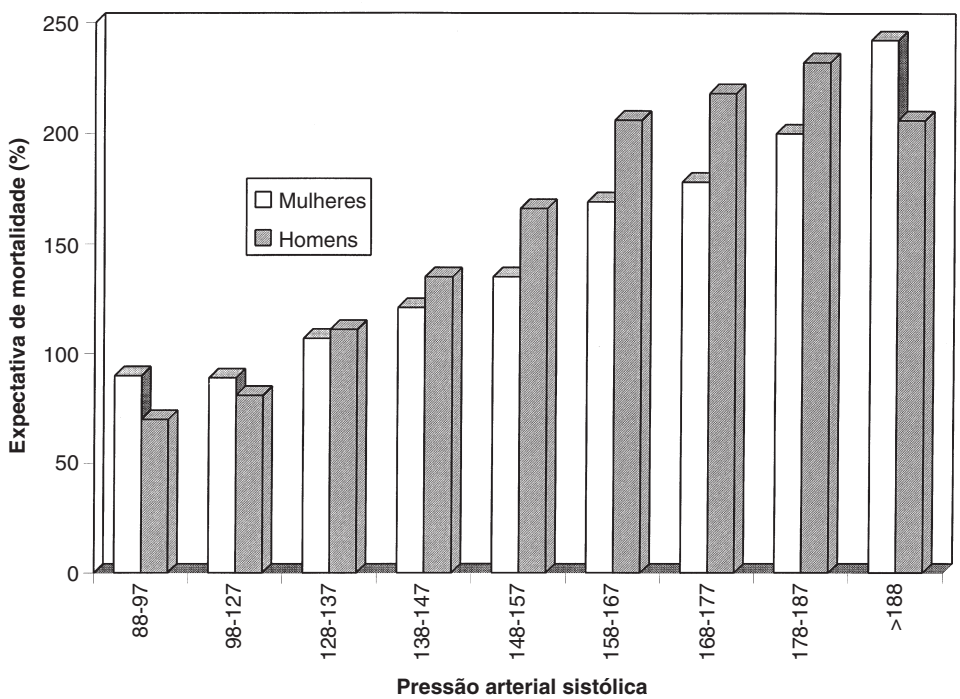


FIGURA **28-2** Mortalidade esperada em função da pressão arterial sistólica em todas as idades, independentemente do tratamento. (Adaptado de *The Society of Actuaries and the Association of Life Insurance Medical Directors of America: Blood pressure study 1979*, Boston, 1980, The Society.)

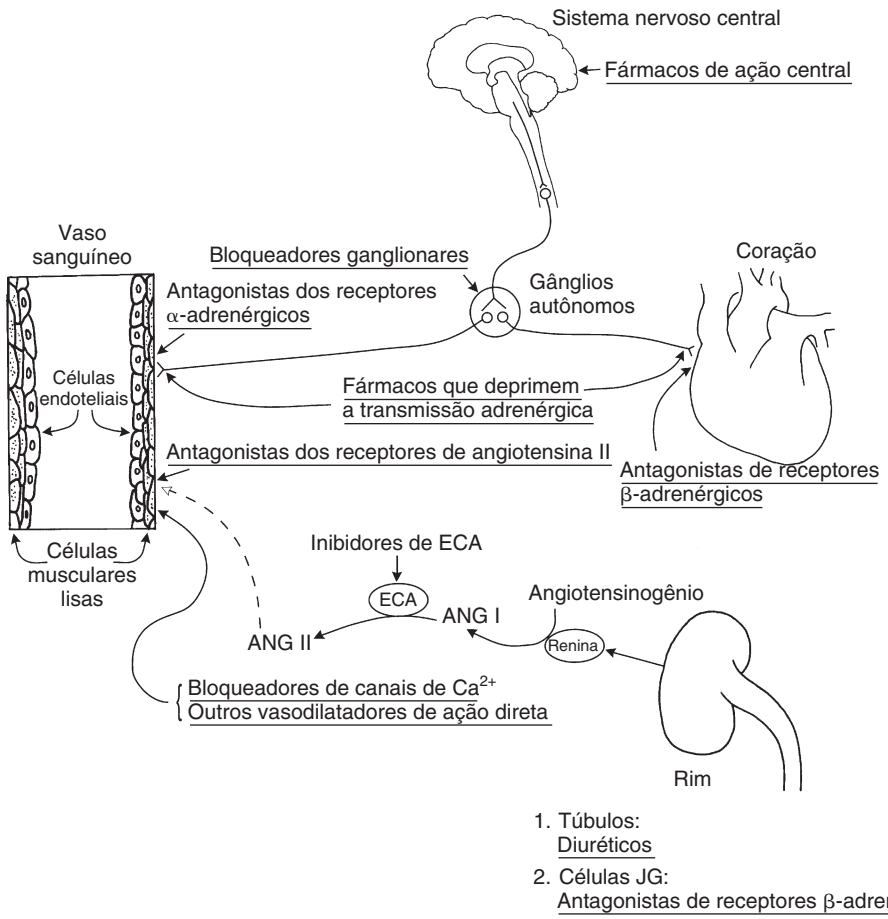


FIGURA **28-3** Locais de ação dos fármacos anti-hipertensivos. O diagrama indica os alvos para ação anti-hipertensiva por classe de fármaco. *ECA*, enzima conversora de angiotensina; *ANG*, angiotensina; *JG*, justaglomerular.

os tiazídicos em função de seus efeitos aditivos e para evitar a hipocalemia induzida pelos tiazídicos. Os diuréticos tiazídicos podem ser usados em monoterapia ou em combinação com outros fármacos anti-hipertensivos. Os diuréticos de alça (p. ex., furosemida) também são úteis como agentes coadjuvantes na hipertensão refratária.

Os diuréticos reduzem o volume plasmático pelo aumento da eliminação de Na^+ e de água. Esse efeito inicialmente provoca redução do DC, diminuindo a pressão arterial. Com o passar do tempo, o DC e o volume do líquido extracelular retornam aos valores normais, mas o efeito hipotensor persiste em função de diminuição da resistência periférica. É provável que as alterações eletrolíticas na musculatura lisa vascular sejam responsáveis pela vasodilatação. O Capítulo 27 traz uma discussão completa sobre os diuréticos utilizados no tratamento da hipertensão.

FÁRMACOS QUE AFETAM O SISTEMA RENINA-ANGIOTENSINA

O papel desempenhado pelo sistema renina-angiotensina na hipertensão tem recebido bastante atenção recentemente.[4,25] A renina catalisa a conversão de angiotensinogênio, uma glicoproteína encontrada no sangue, em angiotensina I, um decapeptídeo com discreta atividade cardiovascular (Fig. 28-3). A angiotensina I é ativada pela conversão ao octapeptídeo angiotensina II. Essa reação é catalisada pela ECA, também conhecida como *dipeptidil carboxipeptidase* ou *peptidil dipeptidase*. Com o nome de *cininase II*, a ECA é também a enzima que inativa a bradicinina.

A angiotensina II é metabolizada por aminopeptidases dando origem ao heptapeptídeo angiontensina III, menos ativo e de meia-vida mais curta. O aumento da atividade da renina acarreta aumento da produção de angiotensinas II e III, vasoconstrição de arteríolas periféricas e elevação da pressão arterial. Os peptídeos angiotensina estimulam a sede e a secreção de aldosterona e hormônio antidiurético; o consequente aumento do volume extracelular e de eletrólitos reforça os efeitos pressores diretos. A angiotensina II também afeta a função do sistema nervoso simpático tanto no SNC como na periferia, causando aumento da atividade cardíaca e da resistência vascular periférica.

Os pacientes com hipertensão essencial podem ser divididos em três grupos de acordo com o índice renina-Na^+ (*i.e.*, atividade da renina plasmática relativa à eliminação de Na^+). Cerca de 15% dos pacientes possuem concentrações de renina superiores à normal; 25% dos pacientes, inferiores à normal; e os 60% restantes exibem concentração normal de renina. Os níveis de renina tendem a reduzir-se com o avançar da idade. Os afro-americanos e os indivíduos idosos tendem a apresentar maior incidência de hipertensão de renina baixa.

O porcentual de pacientes hipertensos com atividade normal da renina pode ser enganoso, pois a liberação de renina via de regra diminui em consequência do aumento da pressão arterial. A liberação de renina pode ainda estar inadequadamente elevada mesmo no grupo "normal". Embora a angiotensina II possa ser o principal agente causador da hipertensão com renina alta, e possa contribuir para a hipertensão de renina normal, outros fatores estão implicados na hipertensão de renina baixa, os quais por sua vez também podem contribuir para a hipertensão de renina normal.

A intervenção farmacológica para reduzir a pressão arterial teoricamente pode ser realizada em qualquer etapa do sistema renina-angiotensina, desde a liberação de renina pelas células justaglomerulares nos rins, à formação dos peptídeos angiotensina, até a ligação da antiotensina II e III aos seus receptores na musculatura lisa vascular e outros locais efetores. Na discussão a seguir, a atenção é direcionada para os fármacos cujo mecanismo de ação primário envolva a síntese de renina, a atividade da renina, a conversão de angiotensina I em angiotensina II ou a ação da angiotensina II no seu receptor. No entanto, existem outros fármacos que

também afetam o sistema renina-angiotensina. Os antagonistas de receptores β-adrenérgicos inibem a liberação de renina por ação sobre os receptores β_1-adrenérgicos presentes no aparelho justaglomerular renal. Reações reflexas indesejáveis podem também ocorrer, como a liberação de renina estimulada por diuréticos e vasodilatadores de ação direta. Os estudos indicam que, independentemente do protocolo farmacológico adotado, o tratamento da hipertensão tende finalmente a restabelecer os níveis normais de renina, estivessem eles inicialmente altos ou baixos.

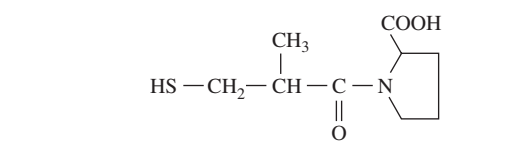
Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

Os inibidores de ECA estão entre os fármacos mais utilizados no tratamento da hipertensão essencial. O captopril foi o primeiro fármaco produzido dessa classe, especificamente desenvolvido para intervir na via renina-angiotensina. Sua estrutura está ilustrada na Figura 28-4. O captopril difere de outros inibidores de ECA por conter um grupo sulfidrila. O enalapril, o lisinopril e a maioria dos demais inibidores de ECA possuem uma substituição aminocarboxílica (ácida), e o fosinopril contém fósforo.

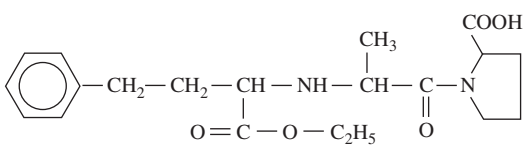
Efeitos farmacológicos

Os fármacos que inibem a ECA bloqueiam a conversão de angiotensina I em angiotensina II (Fig. 28-5; Fig. 28-3).[4] Os inibidores de ECA reduzem acentuadamente as concentrações sanguíneas de angiotensina II e causam diminuição imediata da pressão arterial. A manutenção de níveis reduzidos de pressão arterial pode também ocorrer em virtude da elevação das concentrações sanguíneas de bradicinina (um potente vasodilatador) (Fig. 28-5). (Como anteriormente mencionado, a ECA, como cininase II, é responsável pela degradação da bradicinina.) Os inibidores de ECA apresentam efeito anti-hipertensivo mesmo em pacientes sem atividade renina elevada. A pressão arterial é reduzida progressivamente ao longo de várias semanas, principalmente pela redução da resistência vascular periférica, com pouco efeito sobre o DC ou fluxo sanguíneo renal. Essa classe de fármacos não causa retenção de sal e água, hipotensão ortostática ou taquicardia.

A redução nas concentrações de angiotensina II como resultado da inibição da ECA leva à diminuição na secreção de aldosterona, o que resulta em aumento da eliminação de Na^+ e água. Há um aumento correspondente na reabsorção de K^+ pelo túbulo renal, razão pela qual a hipocalemia não é um efeito adverso dos inibidores de ECA. Por esse mesmo motivo, não devem usar-se suplementos de K^+ e diuréticos poupadores de K^+ em conjunto com os inibidores de ECA, para evitar hipercalemia. O tratamento em longo prazo com inibidores de ECA pode reduzir ou até reverter o remodelamento cardiovascular deletério.[4,5,26] Os inibidores de ECA são também nefroprotetores e, por isso, são fármacos úteis para pacientes com insuficiência renal crônica e diabetes. A presença de pressão arterial limítrofe (ou acima do normal) e diabetes constitui um indicador claro para uso de um inibidor de ECA.



Captopril



Enalapril

FIGURA **28-4** Fórmulas estruturais de dois inibidores da enzima conversora da angiotensina.

Absorção, destino e eliminação

O captopril apresenta rápido início de ação e curta duração de efeito, necessitando ser administrado duas ou três vezes ao dia. A sua meia-vida de eliminação é de aproximadamente duas horas. O captopril deve ser ingerido uma hora antes das refeições, pois a presença de alimentos no trato gastrointestinal reduz significativamente a sua absorção. Cerca de 40% do captopril são metabolizados no fígado e a maior parte dos metabólitos e o fármaco inalterado são eliminados pelos rins.

O lisinopril não é tão bem absorvido como o captopril, resultando em um pico de concentração plasmática após aproximadamente sete horas. A prolongada meia-vida de eliminação (cerca de 12 horas) permite uma única administração diária do fármaco. O lisinopril é eliminado inalterado na urina.

O enalapril (Fig. 28-4) é um pró-fármaco que depende de hidrólise hepática para tornar-se ativo. Sua absorção não é afetada pela presença de alimentos, e possui efeito de duração mais longo que o captopril. O enalaprilate[i], seu metabólito ativo, possui meia-vida plasmática de 11 horas, o que possibilita duração de ação mais longa. O enalaprilate não é absorvido pelo trato gastrointestinal, mas é eficaz após administração intravenosa; esse agente tem sido comercializado para uso em pacientes incapazes de fazer uso de medicações por via oral. Outros inibidores de ECA com uma cadeia lateral carboxila esterificada são também ativados (por hidrólise) no fígado e originam metabólitos "prilates" que se ligam avidamente à ECA e possibilitam efeitos de duração suficientes para serem administrados uma vez ao dia. Os outros inibidores de ECA estão listados no final deste capítulo. Eles se diferenciam principalmente quanto às características farmacocinéticas.

Efeitos adversos

O efeito adverso mais frequente dos inibidores de ECA é a tosse, que ocorre em 20% dos pacientes.[4] É também comum haver alteração ou redução no paladar, especialmente com o captopril. Esses efeitos adversos podem desaparecer com o uso contínuo. Ainda não se sabe a importância dos casos relatados de proteinúria. Outros efeitos adversos documentados incluem *rash* cutâneo; angioedema de face, membranas mucosas da boca, ou nas extremidades; e rubores, palidez e hipotensão. O angioedema é uma condição grave que requer suspensão do uso do fármaco. São raros os casos de hipercalemia e neutropenia.

Os inibidores de ECA podem causar insuficiência renal em pacientes com estenose renal bilateral. O mecanismo é redução da produção renal de angiotensina II, levando a uma dilatação desproporcional nos vasos sanguíneos renais eferentes em comparação com os aferentes. Esse desequilíbrio vascular acarreta um declínio significativo da taxa de filtração glomerular. Entretanto, os inibidores de ECA podem auxiliar na preservação da função renal em pacientes diabéticos.[4,26] Os inibidores de ECA apresentam o efeito benéfico de reduzir a proteinúria em pacientes com determinadas doenças renais.

Embora os inibidores de ECA não pareçam ser teratogênicos durante o primeiro trimestre de gestação, mais adiante eles podem causar defeitos de desenvolvimento significativos e óbito fetal. Após confirmação da gestação, é mandatória a interrupção ou substituição por outro agente anti-hipertensivo.

Antagonistas de Receptor de Angiotensina

A losartana (na forma de losartana potássica) foi o primeiro antagonista de receptor de angiotensina II ativo por via oral introduzido (Fig. 28-6). Outros antagonistas de receptor de angiotensina II compreendem candesartana, eprosartana, irbesartana, telmisartana e valsartana. Esses análogos não peptídicos da angiotensina ligam-se ao receptor de angiotensina II e inibem competitivamente a ação da angiotensina II e angiotensina III.[4,6] Eles são inibidores seletivos do receptor AT_1, o subtipo de receptor de angiotensina responsável pelos principais efeitos fisiológicos da angiotensina II. Como efeito, esses fármacos inibem as consequências da estimulação dos receptores AT_1 sem afetar os potencialmente

[i]Nota da Revisão Científica: Embora se pudesse esperar a forma "enalaprilato" para este metabólito, a lista DCB da Anvisa em vigor determina o termo *enalaprilate* em português.

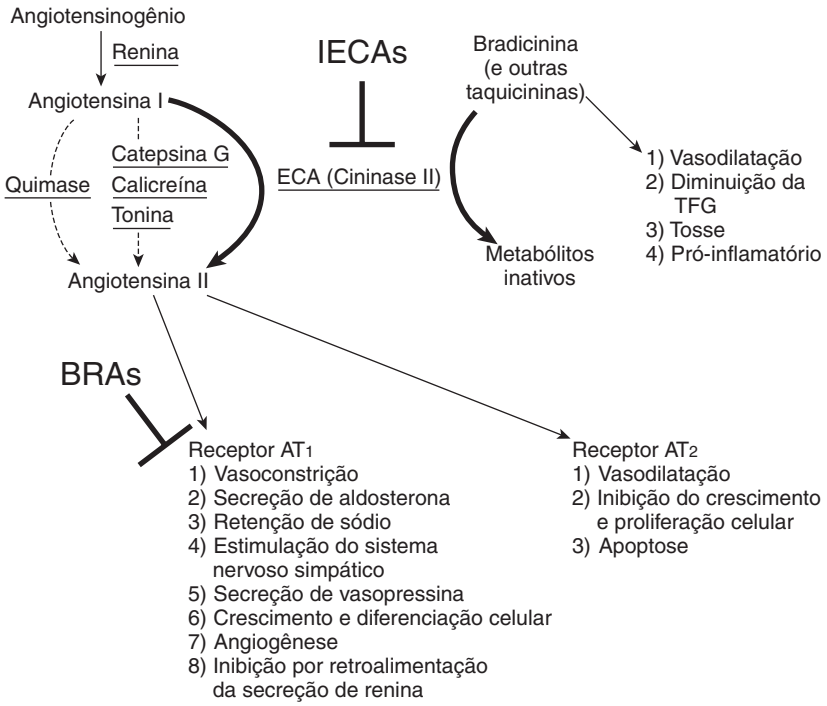


FIGURA **28-5** Papel dos inibidores da enzima conversora de angiotensina (*IECAs*) e dos bloqueadores de receptores de angiotensina (*BRAs*) no tratamento da hipertensão. Os IECAs bloqueiam a principal (mas não a única) via de síntese de angiotensina II. Os IECAs aumentam também a concentração de bradicinina e outras taquicininas[i], provocando vasodilatação e alguns efeitos colaterais. Os BRAs bloqueiam o efeito da angiotensina II oriunda de qualquer via de síntese, pois eles bloqueiam os receptores AT_1 e a resposta à estimulação desses receptores. Os BRAs não bloqueiam os receptores AT_2, o que é considerado benéfico, pois os receptores AT_2 medeiam vasodilatação, inibição de crescimento e proliferação, e apoptose. A enzima conversora de angiotensina (ECA) localizada nos tecidos é menos afetada pelos IECAs. As enzimas estão sublinhadas. *TFG*, Taxa de filtração glomerular.

[i]Nota da Revisão Científica: Esta redação (assim como no original) não deve induzir o leitor a entender que a bradicinina faz parte das taquicininas, que foram assim denominadas por produzirem contração rápida de vísceras animais (em oposição ao efeito lento causado pela bradicinina). As taquicininas compõem uma família de peptídeos com sequência C-terminal Fe-X-Gli-Leu-MetNH_2. O principal membro é a substância P; outros são a neurocinina A e suas variantes (neurocinina-κ e neurocinina-γ), e a neurocinina B.

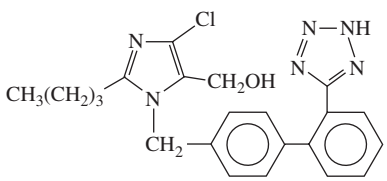


FIGURA **28-6** Fórmula estrutural da losartana.

benéficos efeitos mediados pelos receptores AT_2 (Fig. 28-5).[23] Assim como os inibidores de ECA, os bloqueadores do receptor AT_1 reduzem a pressão arterial, o remodelamento tecidual e a lesão em órgãos observados na hipertensão.[4,15,26]

A losartana tem meia-vida de apenas uma hora e meia, mas é metabolizada originando um metabólito ativo com meia-vida mais longa. A valsartana tem meia-vida plasmática de seis horas, e é eliminada na bile em grande parte inalterada. A meia-vida dos demais bloqueadores do receptor de angiotensina II varia desde seis horas (eprosartana) até 24 horas (telmisartana). A seletividade dos antagonistas da angiotensina II evita alguns dos efeitos colaterais observados com os inibidores de ECA, como tosse e angioedema, pois a via da bradicinina não é afetada pelos antagonistas da angiotensina II (Fig. 28-5). Os antagonistas do receptor de angiotensina II eficazes por via oral constituem atualmente um dos principais grupos de fármacos para o tratamento da hipertensão.[5]

Inibidores de Renina

O inibidor de renina alisquireno foi aprovado para uso nos Estados Unidos para o tratamento da hipertensão estágio I, administrado uma vez ao dia (Tabela 28-1). O alisquireno liga-se com alta especificidade ao local proteoliticamente ativo da renina humana.[21] A renina é a enzima limitante do sistema renina-angiotensina, razão pela qual sua inibição é um ponto de controle lógico para intervenção farmacológica. O alisquireno reduz as concentrações plasmáticas circulantes de angiotensina I e angiotensina II, causando redução da pressão arterial sistólica e diastólica comparável com as reduções observadas com inibidores de ECA e antagonistas do receptor AT_1. Os estudos iniciais sobre sua toxicidade são positivos. Com base no mecanismo de ação, os eventos adversos esperados são hipercalemia e hipotensão. A administração de alisquireno produz hiperreninemia por causa de aumento compensatório da liberação de renina. No entanto, esse efeito não tem significado clínico. O alisquireno não interfere no catabolismo da bradicinina induzido pela ECA; assim, não se espera que essa classe de fármacos provoque tosse ou angioedema (como observado com os inibidores de ECA). De modo semelhante a outros inibidores de sistema renina-angiotensina, o alisquireno está contraindicado para pacientes com estenose bilateral da artéria renal e durante a gestação. O alisquireno possui biodisponibilidade muito baixa e é eliminado inalterado em mais de 90% pelas fezes. Espera-se, portanto, mínimas interações metabólicas com esse fármaco.

BLOQUEADORES DE CANAIS DE CA^{2+}

Os primeiros BCCs comercializados foram o verapamil, o diltiazem e o nifedipino. Neste capítulo discutem-se as características farmacológicas do nifedipino e de seus congêneros diidropiridínicos, compreendendo anlodipino, felodipino, isradipino, nicardipino, nimodipino, nisoldipino e nitrendipino. Os outros BCCs são discutidos nos Capítulos 24 e 26.

Efeitos Farmacológicos

Todos os BCCs evitam o influxo de Ca^{2+} em células musculares lisas e cardíacas. Entretanto, a potência desses fármacos para cada ação é variável, gerando algumas importantes diferenças clínicas entre as diidropiridinas, o verapamil e o diltiazem. Esses dois últimos fármacos inibem o influxo de Ca^{2+} para a musculatura lisa vascular e para o coração praticamente com a mesma potência. O verapamil e o diltiazem reduzem a pressão arterial por vasodilatação e redução do DC. As diidropiridinas, como o nifedipino, inibem de maneira muito mais potente o influxo de Ca^{2+} na musculatura lisa vascular que no coração. Em concentrações plasmáticas clinicamente relevantes, o nifedipino provoca acentuada vasodilatação, com pouco efeito sobre a função cardíaca. A taquicardia reflexa é um efeito adverso comum com o uso das diidropiridinas, mas que praticamente nunca é observada com verapamil ou diltiazem. Os BCCs são contraindicados para pacientes com distúrbios de condução cardíaca e com insuficiência cardíaca. Os BCCs são fármacos úteis para o tratamento de hipertensão de renina baixa.

As diidropiridinas aumentam a taxa de filtração glomerular e o fluxo sanguíneo renal. Alguns pacientes que fazem uso de dii-

dropiridinas podem desenvolver edema em membros inferiores, resultante não de retenção de líquidos, mas de dilatação pré-capilar. A eliminação renal de Na^+ também pode ser aumentada. Pelo efeito anti-hipertensivo e pelo aparente efeito nefroprotetor direto, esses fármacos podem ser úteis para o tratamento de insuficiência renal crônica.

Absorção, Destino e Eliminação

A meia-vida plasmática da maioria dos BCCs (diltiazem, isradipino, nicardipino, nifedipino e verapamil) é de duas a oito horas. A meia-vida dos demais BCCs é a seguinte: anlodipino, 30 a 50 horas; felodipino, 10 a 16 horas; nimodipino, uma a duas horas; nisoldipino, sete a 12 horas; e nitrendipino, 10 a 20 horas. O tratamento prolongado pode causar certo aumento da meia-vida de alguns BCCs.

A meia-vida de eliminação e a duração da ação influenciam o uso clínico desses agentes. A ação rápida da nimodipino, em conjunto com a sua relativa capacidade de atravessar a barreira hematoencefálica, são limitações ao seu emprego em doenças crônicas, mas permitem o seu uso para prevenir um vasospasmo subsequente a uma hemorragia subaraquinoide. Demonstrou-se associação entre aumento na taxa de mortalidade cardiovascular com o uso prolongado de nifedipino de curta ação e, portanto, esse agente não tem sido mais usado no tratamento de hipertensão. A curta duração da ação do fármaco faz com que a pressão arterial oscile com cada dose. Uma formulação de liberação prolongada do fármaco estabiliza as concentrações plasmáticas, sendo atualmente a apresentação recomendada. Por esse motivo, recomenda-se o uso de BCCs de meia-vida mais longa e as preparações de liberação sustentada.

Efeitos Adversos

As reações tóxicas e os efeitos colaterais dos BCCs são descritos no Capítulo 26.

FÁRMACOS QUE DEPRIMEM A FUNÇÃO SIMPÁTICA

Uma das principais funções homeostáticas do sistema nervoso autônomo é a de controlar a função cardiovascular. Assim, os fármacos que afetam a atividade autônoma são úteis para o controle da pressão arterial na hipertensão essencial. Esta seção descreve os fármacos que exercem o seu efeito anti-hipertensivo atuando sobre a divisão simpática do sistema nervoso autônomo. Esses fármacos podem ser convenientemente divididos em quatro grupos, de acordo com o seu local de ação: (1) fármacos bloqueadores de receptores α-adrenérgicos, (2) fármacos bloqueadores de receptores β-adrenérgicos, (3) fármacos que alteram a transmissão adrenérgica periférica e (4) fármacos com ação sobre o SNC. (Outros fármacos que alteram a função adrenérgica, por exemplo os inibidores da monoamino-oxidase, foram utilizados no tratamento da hipertensão, mas tais agentes foram superados por outros mais recentes, com menos efeitos adversos e mais eficazes). Neste capítulo, descrevem-se apenas as ações e os efeitos colaterais pertinentes ao uso anti-hipertensivo dos agentes que afetam a função adrenérgica. Para uma discussão sobre usos e ações adicionais desses fármacos, consulte o Capítulo 7.

Fármacos Bloqueadores de Receptores β-adrenérgicos

A Figura 28-7 ilustra a estrutura de alguns fármacos bloqueadores de receptores β-adrenérgicos. O propranolol (protótipo dessa classe de medicamentos) e seus congêneres não são utilizados somente como anti-hipertensivos, mas também em diversas outras condições clínicas, incluindo arritmias cardíacas, angina de peito e enxaqueca. Como discutido no Capítulo 7, alguns desses agentes, inclusive o propranolol, bloqueiam os receptores β_1 e β_2; enquanto outros, como o metoprolol, possuem seletividade pelos receptores β_1 cardíacos. Alguns fármacos classificados como bloqueadores β-adrenérgicos são na verdade agonistas parciais e alguns exercem efeito estabilizador da membrana análogo ao dos anestésicos locais. Como a ação anestésica local dos β-bloqueadores só ocorre em doses superiores às utilizadas clinicamente, esse efeito não apresenta relevância clínica.

Efeitos farmacológicos

Os diversos fármacos bloqueadores de receptores β-adrenérgicos apresentam praticamente a mesma eficácia para o tratamento da hipertensão, independentemente de sua seletividade pelo subtipo de receptor. Eles podem ser utilizados em monoterapia ou em combinação com diuréticos ou outros medicamentos anti-hipertensivos. Embora seja uma classe de fármacos bastante investigada, os mecanismos exatos pelos quais reduzem a pressão arterial ainda não estão totalmente esclarecidos. Os seus efeitos são atribuídos às seguintes ações: bloqueio de receptores β_1, resultando em redução do DC; redução da secreção de renina e da descarga simpática central; bloqueio de receptores β pré-sinápticos em terminações nervosas adrenérgicas; e reajuste no ponto de equilíbrio dos barorreceptores.[20] Desses mecanismos, os dois primeiros são provavelmente os mais importantes para o controle da pressão arterial. Alguns pesquisadores acreditam que a hipertensão caracterizada por DC aumentado ou por alta atividade de renina plasmática constitui uma indicação específica para tratamento com antagonistas de receptores β. Os fármacos que possuem atividade agonista parcial de receptores β provocam menor bradicardia que os antagonistas desses receptores. Em função de possuírem menos afinidade pelos receptores β_2 presentes nos brônquios, é menos provável que os antagonistas de receptores β-adrenérgicos cardiosseletivos precipitem crises asmáticas em indivíduos suscetíveis.

Absorção, destino e eliminação

A farmacocinética dos fármacos bloqueadores de receptores β-adrenérgicos é fortemente influenciada pela solubilidade lipídica, como ilustrado pela alta lipofilia do propranolol e baixa lipossolubilidade do nadolol e do atenolol. O propranolol e a maior parte dos agentes bloqueadores β-adrenérgicos são rapidamente absorvidos pelo trato gastrointestinal, embora a biodisponibilidade da dose administrada seja frequentemente de no máximo 50%, em função de um extenso metabolismo de primeira passagem hepático. O atenolol e o nadolol também apresentam baixa biodisponibilidade, pois não são completamente absorvidos. A ligação a proteínas plasmáticas, um fator que também está associado à solubilidade lipídica, varia de 10% (atenolol) a 90% (propranolol).

O metabolismo e a eliminação também variam de acordo com cada β-bloqueador. O propranolol é quase completamente biotransformado no fígado; o nadolol e o atenolol são eliminados em grande parte inalterados na urina; os agentes de solubilidade lipídica intermediária apresentam uma mistura de vias de eliminação. Embora a meia-vida plasmática da maioria dos antagonistas de receptores β-adrenérgicos seja parecida com a do propranolol (três a cinco horas), a eliminação lenta do nadolol (meia-vida de até 24 horas) confere ao fármaco uma duração de ação prolongada, o que permite a sua administração uma vez ao dia.

Efeitos adversos

Os antagonistas de receptores β-adrenérgicos provocam vários efeitos colaterais; para alguns deles pode desenvolver-se tolerância, mas não para outros. Os efeitos colaterais para os quais pode haver desenvolvimento precoce de tolerância incluem náuseas, vômitos, anorexia, confusão, tontura, fadiga, alterações do sono e depressão.

Um efeito tóxico importante dos antagonistas dos receptores β-adrenérgicos é o agravamento de uma alteração preexistente na contratilidade miocárdica ou condução atrioventricular. Esses fármacos podem também agravar a insuficiência cardíaca e as bradiarritmias (entretanto, os β-bloqueadores podem ser utilizados para o tratamento da insuficiência cardíaca, como discutido no Cap. 25). O bloqueio da vasodilatação mediada pelos receptores β pode agravar a insuficiência arterial periférica, a claudicação intermitente e o fenômeno de Raynaud. Em asmáticos, esses fármacos podem induzir broncospasmo, particularmente com o uso de antagonistas β não seletivos.

Os β-bloqueadores não seletivos e, em menor proporção, os antagonistas de receptores β_1-adrenérgicos, inibem o efeito das catecolaminas endógenas de elevação das concentrações plasmáticas de glicose. Por isso, devem ser utilizados com cautela em pacientes suscetíveis à hipoglicemia ou pacientes diabéticos tratados com insulina ou sulfonilureias como hipoglicemiantes. Todos os bloqueadores podem reduzir a taquicardia decorrente da hipoglicemia e, dessa forma, podem mascarar um sinal importante que denuncia superdosagem de agentes hipoglicemiantes.

A interrupção abrupta do uso de antagonistas de receptores β-adrenérgicos em pacientes com doença arterial coronariana aumenta a probabilidade de eventos isquêmicos graves e podem levar à dor anginosa, infarto do miocárdio ou arritmias potencialmente fatais. A interrupção abrupta em pacientes hipertensos pode provocar aumento da pressão arterial e da frequência cardíaca, palpitação, tremores e sudorese. Logo, é importante que a dose seja gradualmente diminuída quando o tratamento farmacológico com β-bloqueadores tiver de ser interrompido.

Não há relatos de retenção de sódio e água com o uso de fármacos bloqueadores de receptores β-adrenérgicos, como ocorre com outros medicamentos anti-hipertensivos. Da mesma forma, é rara a ocorrência de hipotensão postural.

Fármacos Bloqueadores Seletivos dos Receptores α_1-adrenérgicos

A prazosina foi o primeiro fármaco de um grupo de agentes bloqueadores seletivos dos receptores α_1-adrenérgicos utilizado para o tratamento da hipertensão. A terazosina e a doxazosina possuem ação similar. As estruturas químicas desses fármacos aparecem na Figura 28-7, e suas características farmacológicas gerais são discutidas no Capítulo 7.

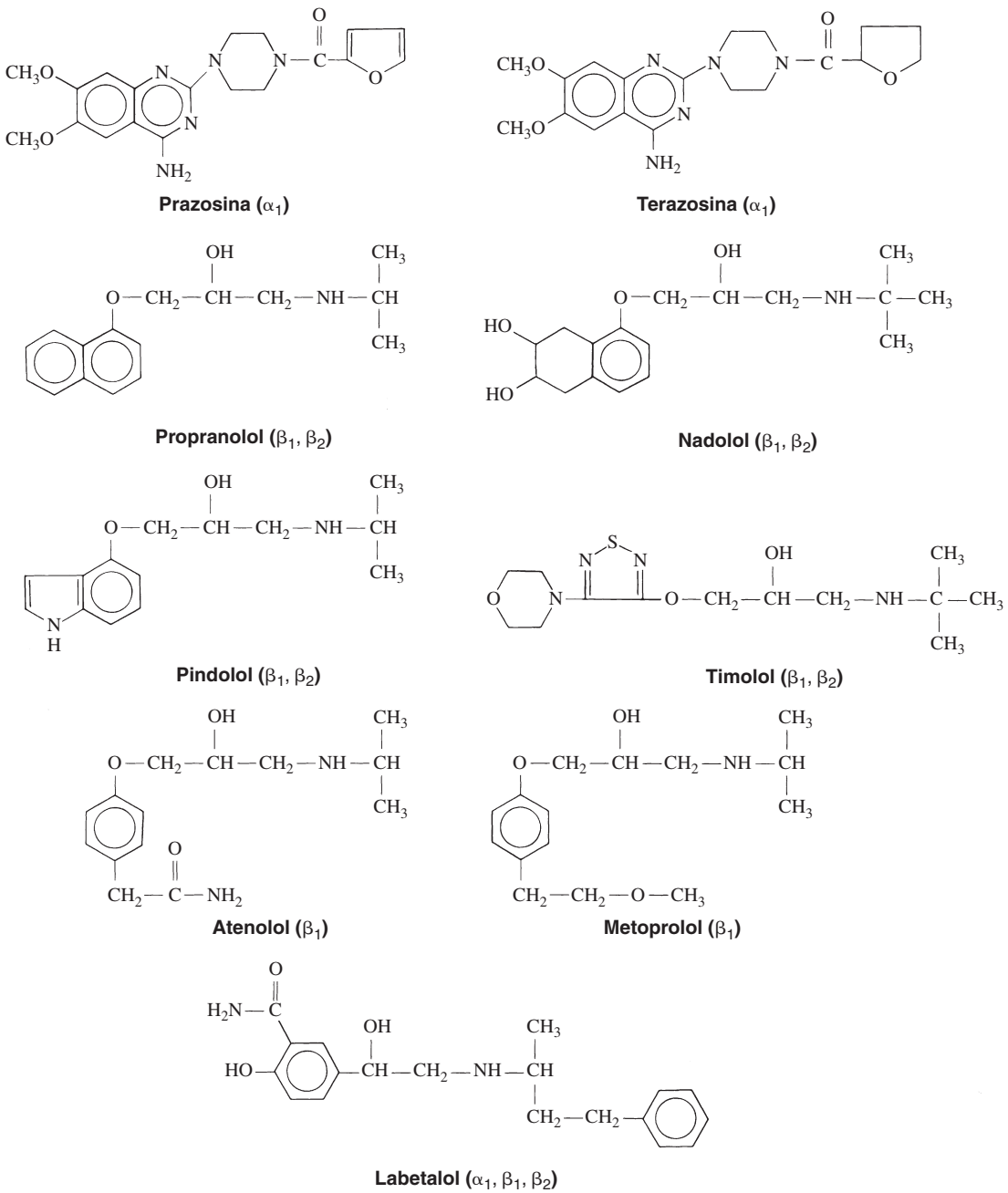


FIGURA **28-7** Estruturas de alguns fármacos bloqueadores de receptores α-adrenérgicos e β-adrenérgicos e sua seletividade pelos subtipos de receptor.

Efeitos farmacológicos

Atribui-se o efeito hipotensor desses fármacos à vasodilatação de arteríolas e veias de capacitância. Essa ação é resultado de bloqueio dos receptores α_1 na musculatura lisa vascular. Em contraste com bloqueadores α não seletivos mais antigos (como a fenoxibenzamina), os fármacos atuais possuem baixa afinidade por receptores α_2. Eles podem ser utilizados em caso de hipertensão leve a grave em monoterapia ou em combinação com diuréticos ou outros fármacos anti-hipertensivos.

Os bloqueadores de receptores α-adrenérgicos não seletivos são utilizados apenas raramente no tratamento da hipertensão. Sua capacidade de bloquear os receptores α_1 e α_2 é útil para o tratamento da hipertensão resultante de feocromocitoma. Nessa doença, os receptores α_1 e α_2 possuem grande importância na resposta hipertensiva às elevadas concentrações de catecolaminas circulantes. A fentolamina é um antagonista competitivo, enquanto a fenoxibenzamina é não competitivo. A tolazina é outro fármaco de uso clínico limitado que tem ação antagonista competitiva em receptores α_1 e α_2, com discreta preferência pelos receptores α_2.

Os antagonistas dos receptores α-adrenérgicos não seletivos apresentam mais efeitos adversos que os bloqueadores α_1-seletivos. A inibição dos receptores α_2 pré-sinápticos é responsável pela maior taquicardia reflexa observada com os bloqueadores não seletivos. Há mais incidência de hipotensão ortostática e retenção de líquidos em comparação com os antagonistas seletivos de receptores α_1-adrenérgicos.

Absorção, destino e eliminação

A prazosina e a terazosina são rapidamente absorvidas no trato gastrointestinal e estão disponíveis apenas para uso oral. A prazosina sofre maior metabolismo de primeira passagem que a terazosina ou doxazosina. A prazosina liga-se à α_1-glicoproteína ácida plasmática e é eliminada principalmente conjugada ao ácido glicurônico em cerca de 90% nas fezes e 10% na urina. A meia-vida plasmática da prazosina (aproximadamente duas horas) não está relacionada com a duração de seu efeito hipotensivo em razão de sua ligação tecidual e da formação de metabólitos ativos; o fármaco deve ser administrado duas ou três vezes ao dia. A terazosina é eliminada mais lentamente (meia-vida de 12 horas), o que permite sua administração uma vez ao dia. A meia-vida da doxazosina é de aproximadamente 22 horas. A terazosina e a doxazosina ligam-se fortemente a proteínas plasmáticas e são extensamente metabolizadas.

Efeitos adversos

Apesar de a prazosina e outros bloqueadores α_1-adrenérgicos provocarem menos taquicardia reflexa que os vasodilatadores diretos ou os bloqueadores α não seletivos, ainda assim ela pode ser clinicamente significativa. No início do tratamento pode ocorrer síncope em decorrência de hipotensão ortostática. Essa resposta exacerbada que ocorre no início do tratamento é denominada *efeito de primeira dose*.[6] A hipotensão postural normalmente atenua-se com a continuidade do tratamento. Os fármacos dessa classe apresentam diversos outros efeitos colaterais, incluindo distúrbios gastrointestinais, palpitação, zumbido, cefaleia, *rash* cutâneo, edema, incontinência urinária e eventualmente inibição da ejaculação.

Bloqueadores dos Receptores α_1- e β-adrenérgicos

O labetalol é um bloqueador competitivo dos receptores α_1, β_1 e β_2, com mais afinidade pelos receptores β. Exerce também discreta atividade agonista sobre receptores β_2 e inibe a recaptura de norepinefrina pelas terminações nervosas pré-sinápticas. Esse amplo perfil farmacológico resulta do fato de o fármaco ser composto de quatro diestereoisômeros diferentes, cada um dos quais provoca efeitos distintos. O labetalol é utilizado em monoterapia ou em combinação com outros agentes anti-hipertensivos, tanto por via oral como intravenosa. Esse agente sofre significativo metabolismo de primeira passagem no fígado, representando cerca de 75% de uma dose oral. A sua meia-vida é de aproximadamente oito horas e é metabolizado originando o conjugado glicuronídeo. O labetalol é especialmente útil no tratamento de feocromocitoma e emergências hipertensivas. Seus efeitos adversos incluem distúrbios gastrointestinais, boca seca, fadiga, nervosismo, parestesias, hipotensão ortostática e bradicardia. Os pacientes asmáticos são suscetíveis a broncospasmo.

O carvedilol é o segundo fármaco com atividade mista bloqueadora dos receptores α_1- e β-adrenérgicos comercializado para o tratamento de hipertensão e insuficiência cardíaca. Da mesma forma que o labetalol, o carvedilol é composto de diversos estereosiômeros que contribuem para as suas complexas características farmacológicas. O perfil farmacocinético é parecido com o do labetalol; no entanto, um dos isômeros do carvedilol, que contribui com cerca de metade de sua atividade bloqueadora α, pode se acumular em até três vezes mais em pacientes com deficiência genética na atividade da citocromo P4502D6. O carvedilol está disponível apenas para uso oral.

Fármacos que Afetam a Transmissão Adrenérgica

A guanetidina, o guanadrel e o alcaloide da rauwolfia, reserpina, exercem as suas principais ações anti-hipertensivas nas terminações nervosas adrenérgicas pós-ganglionares periféricas e são classificadas como bloqueadores de neurônios adrenérgicos. Na atualidade tais fármacos raramente são utilizados no tratamento da hipertensão.

Efeitos farmacológicos

O efeito final da reserpina, guanetidina e guanadrel é a depleção de norepinefrina das terminações nervosas adrenérgicas, embora o mecanismo pelo qual a reserpina provoca essa depleção seja distinto do da guanetidina e do guanadrel. Esses três fármacos precisam penetrar nas terminações nervosas adrenérgicas para exercer seu efeito anti-hipertensivo. A reserpina inibe a captação ativa de catecolaminas nas vesículas de armazenamento das terminações nervosas. A inibição da transmissão sináptica ocorre em conjunto com a depleção progressiva do neurotransmissor. O mecanismo de ação da guanitidina é igual ao do guanadrel. A guanetidina provoca uma resposta complexa após injeção intravenosa. Ela pode levar a um aumento inicial na pressão arterial em função da liberação de catecolaminas, que diminui várias horas depois, provocando hipotensão prolongada associada à inibição da liberação de norepinefrina. Com a administração por via oral, apenas a resposta hipotensora é observada. A inibição da liberação de norepinefrina parece resultar de um efeito anestésico local sobre a terminação nervosa adrenérgica. A competição entre a norepinefrina e a guanetidina pela captação para as terminações nervosas e armazenamento nas vesículas adrenérgicas pode causar depleção de norepinefrina, mas embora essa ação fundamente a diminuição da atividade simpática, não é essencial para o efeito terapêutico.

As manifestações cardiovasculares que resultam dessas ações e fazem esses fármacos úteis para o tratamento da hipertensão são a diminuição de resistência periférica e DC. A reserpina passa para o SNC e parte de sua ação anti-hipertensiva pode ser provocada por efeitos centrais. A guanitidina e o guanadrel não atravessam a barreira hematoencefálica com facilidade e, portanto, exercem suas ações unicamente em neurônios pós-ganglionares periféricos.

Absorção, destino e eliminação

A reserpina é imediatamente absorvida no trato gastrointestinal, mas seu efeito anti-hipertensivo só é observado após um longo período de tempo (três semanas para efeito máximo). Sua duração de ação é longa, provavelmente em virtude de sua forte ligação aos locais de transporte de aminas nos grânulos de armazenamento. Ela é eliminada inalterada e em forma de vários metabólitos.

Embora disponível apenas para uso oral, a guanetidina é pouco absorvida do trato gastrointestinal, variando de 3 a 30% entre os indivíduos. A guanetidina e seus metabólitos são lentamente eliminados na urina e uma pequena quantidade permanece nos tecidos por um período prolongado (duas semanas). O guanadrel é mais bem absorvido, tem início de ação mais rápido e duração de ação mais curta que a guanetidina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns da reserpina resultam de sua ação no SNC ou no trato gastrointestinal. A ocorrência de sedação é comum. Com doses elevadas, observou-se ocorrência de pesadelos e depressão, levando a tendências suicidas. Pode haver câimbras

abdominais e diarreia em função da redução da atividade simpática, provocando efeitos parassimpáticos mais intensos. A reserpina também pode causar congestão nasal, embora este não seja um efeito importante em adultos. Entretanto, a reserpina atravessa a barreira placentária e pode provocar congestão nasal, cianose, sonolência e distúrbios gastrointestinais em recém-nascidos prematuros.

O principal efeito adverso da guanetidina é a hipotensão ortostática. Outros efeitos colaterais incluem dificuldade de ejaculação, noctúria, cólicas, retenção de Na^+ e água, bradicardia, rubores, fraqueza, depressão e diarreia. As características farmacológicas do guanadrel são muito parecidas com as da guanetidina, mas há menos frequência de ocorrência de diarreia.

Fármacos Anti-hipertensivos de Ação Central

A metildopa, a clonidina, o guanabenzo e a guanfacina são fármacos que exercem seus efeitos anti-hipertensivos por estimulação de receptores α_2 no tronco cerebral e, consequentemente, reduzem a descarga simpática cerebral. A Figura 28-8 ilustra as estruturas da metildopa, clonidina, guanabenzo e guanfacina. É evidente a semelhança estrutural da metildopa com a norepinefrina. A clonidina, o guanabenzo e a guanfacina não são quimicamente relacionados com a norepinefrina, mas possuem estrutura muito similar à da tolazina, um fármaco bloqueador α-adrenérgico.

Efeitos farmacológicos

A metildopa é um pró-fármaco biotransformado no cérebro originando α-metildopamina e subsequentemente α-metilnorepinefrina. Este último metabólito provavelmente estimula locais receptores α_2-adrenérgicos importantes no bulbo, causando inibição da descarga adrenérgica simpática central. Além disso, há evidências de que a atividade vagal sobre o coração é aumentada. A clonidina, o guanabenzo e a guanfacina parecem agir diretamente, como agonistas de receptores α_2-adrenérgicos centrais. Com esses quatro fármacos, a redução na descarga adrenérgica central e o aumento da atividade vagal levam à diminuição da resistência vascular periférica e do DC. Não há certeza sobre se receptores α_2 bulbares pré ou pós-sinápticos desempenham o papel predominante na mediação da resposta anti-hipertensiva.

Absorção, destino e eliminação

A metildopa pode ser administrada por via oral ou intravenosa (na forma de cloridrato de metildopa). Cerca de 25 a 50% de uma dose de metildopa administrada por via oral é absorvido no trato gastrointestinal. Embora a metildopa e seus metabólitos apareçam rapidamente na urina, concentrações significativas permanecem no organismo por períodos mais longos. Ela possui uma duração de ação prolongada (até 24 horas), provavelmente porque a α-metilnorepinefrina não é metabolizada pela monoamino-oxidase, mas sim armazenada em vesículas sinápticas nas terminações nervosas adrenérgicas centrais.

A clonidina está disponível para uso oral e parenteral e é bem absorvida após administração oral. O pico de concentração plasmática é alcançado em três a cinco horas, e sua meia-vida é de aproximadamente 10 horas. Cerca de 50% da clonidina é metabolizado no fígado. O restante da clonidina e seus metabólitos são eliminados primariamente na urina.

Aproximadamente 75% de dose oral de guanabenzo é absorvido, mas o metabolismo hepático reduz sua biodisponibilidade. O pico de concentração plasmática ocorre duas a cinco horas após a administração. A meia-vida é de aproximadamente seis horas. Grande parte do guanabenzo é metabolizado no fígado e eliminado pelos rins. A guanfacina é rapidamente e quase completamente absorvida no trato gastrointestinal; sua meia-vida é de 14 a 17 horas. O fármaco é parcialmente hidroxilado, e o composto original e seus metabólitos são eliminados na urina.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos da metildopa incluem sonolência, depressão, pesadelos, boca seca e congestão nasal.[24] A sonolência provocada por esse fármaco, embora transitória, pode ser particularmente inconveniente. Pode ocorrer hipotensão ortostática, mas com menos frequência que com a guanetidina, pois os fármacos de ação central não afetam o reflexo barorreceptor em grande extensão. Podem também ocorrer reações extrapiramidais, liberação de prolactina e impotência. Manifestações adversas raras incluem hepatite, uma síndrome lúpus-símile, febre farmacológica e discrasias sanguíneas.

Os efeitos colaterais mais comuns da clonidina são boca seca e sedação.[24] A incidência desses efeitos é alta, mas pode desenvolver-se certa tolerância com o tratamento prolongado. Outros efeitos colaterais incluem dor na glândula parótida, pesadelos e insônia. Em poucos pacientes podem ocorrer constipação e impotência. Outros efeitos adversos menos frequentes são reações alérgicas e hipotensão ortostática. A interrupção abrupta do uso de clonidina pode causar hipertensão de rebote, além de taquicardia, ansiedade e insônia. Assim, quando for necessário interromper o tratamento com a clonidina, a dose deve ser reduzida gradualmente.

Não há relatos de que o guanabenzo cause hipotensão postural. Os efeitos colaterais, listados em ordem decrescente de frequência, são: sonolência, boca seca, tontura, fraqueza e cefaleia. Os efeitos colaterais da guanfacina são discretos e dose-dependentes, e compreendem fadiga, tontura, boca seca, insônia e impotência, mas tendem a ser menos inconvenientes que com a clonidina ou o guanabenzo. A interrupção abrupta do uso de guanabenzo e guanfacina está associada à hipertensão de rebote.

Vasodilatadores de Ação Direta

Os fármacos hidralazina, minoxidil, diazóxido, nitroprussiato, nitroglicerina e epoprostenol serão tratados em conjunto nesta seção, pois exercem seu efeito anti-hipertensivo principalmente por ação direta sobre a musculatura lisa vascular. A Figura 28-9 resume a relação funcional entre as células endoteliais vasculares e a musculatura lisa vascular, e ilustra o local de ação dos vasodilatadores de ação direta e de outros fármacos que relaxam a musculatura lisa vascular pela inibição de proteínas de membrana envolvidas nas respostas contráteis.

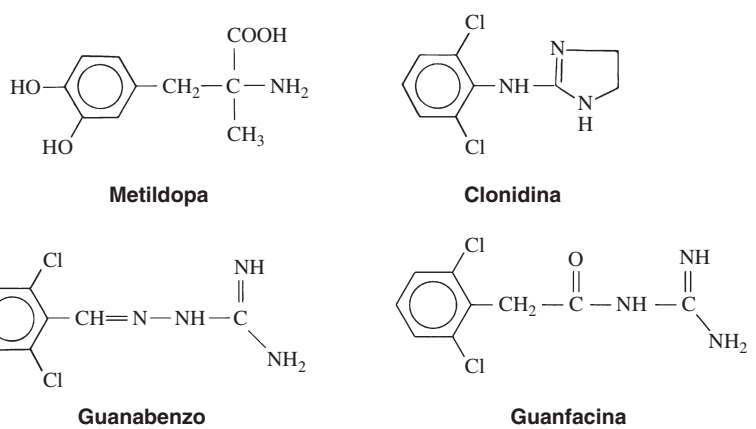


FIGURA **28-8** Fórmulas estruturais de fármacos anti-hipertensivos de ação central.

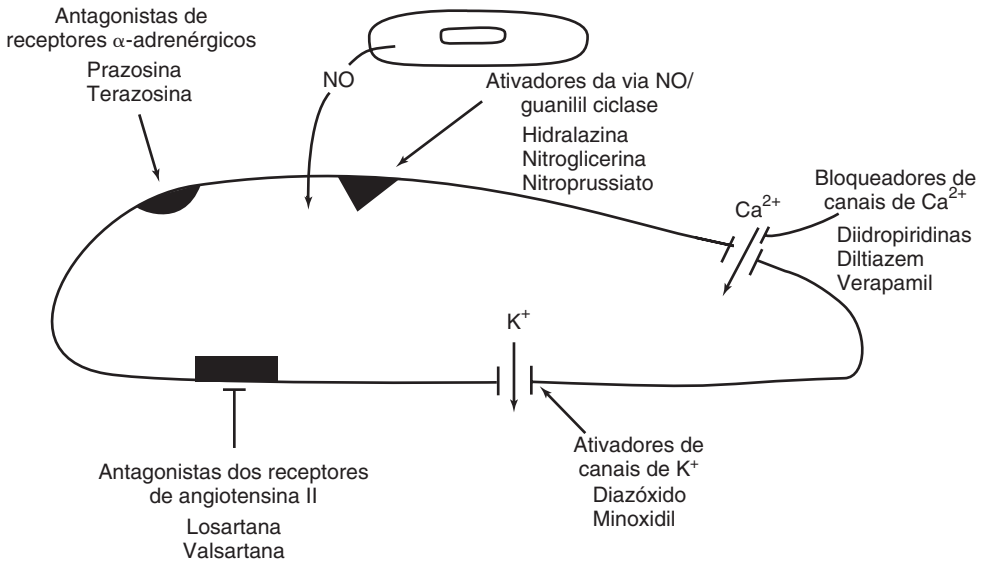


FIGURA **28-9** Locais de ação de fármacos que relaxam a musculatura lisa vascular. Estão presentes diversos tipos de fármacos que atuam sobre a célula muscular lisa vascular (*parte inferior da figura*). A parte superior da figura também ilustra uma célula endotelial, que libera óxido nítrico (*NO*). *PDE-5*, fosfodiesterase-5.

Hidralazina

A hidralazina é um de vários derivados ftalazina que reduzem a pressão arterial e é o único agente dessa série disponível nos Estados Unidos. A Figura 28-10 mostra a estrutura química desse composto.

Efeitos farmacológicos. A hidralazina exerce efeito preferencial sobre as arteríolas em comparação com as veias. Como resultado, há redução na resistência periférica, diminuição da pressão arterial e aumento reflexo da frequência cardíaca, do volume sistólico e do DC. Ela estimula a enzima guanilil ciclase nas células musculares lisas vasculares, levando à redução no tônus muscular. O efeito preferencial sobre as arteríolas reduz a incidência de hipotensão ortostática. Os efeitos reflexos inotrópicos e cronotrópicos que acompanham a vasodilatação causada pela hidralazina podem exacerbar uma angina de peito existente. A hidralazina não possui efeitos terapêuticos importantes em outros sistemas além do cardiovascular.

Absorção, destino e eliminação. A hidralazina está disponível para uso oral e parenteral. Ela é rapidamente absorvida no trato gastrointestinal e o pico de concentração plasmática é alcançado em uma hora. A meia-vida plasmática é também de cerca de uma hora; entretanto, a hidralazina possui alta afinidade pela musculatura vascular e é lentamente removida desse local. Apenas uma pequena fração da hidralazina é eliminada na forma inalterada; a maior parte sofre acetilação. Há uma distribuição dicotômica na taxa metabólica, e metade da população é caracterizada como acetiladores rápidos.

Efeitos adversos. Há elevada incidência de efeitos colaterais com o uso de hidralazina. Os efeitos adversos mais comuns são palpitação (e angina em pacientes suscetíveis), cefaleia, anorexia, náuseas, tontura e sudorese. Os efeitos observados com menos frequência incluem congestão nasal, rubor, tremores, câimbras, hipotensão postural e depressão. Pode desenvolver-se tolerância a esses efeitos, especialmente se a dose inicial for aumentada gradualmente. O uso prolongado de doses elevadas de hidralazina pode causar uma síndrome lúpus eritematoso-símile, particularmente em acetiladores lentos.

Minoxidil

O minoxidil é outro fármaco anti-hipertensivo que age principalmente por vasodilatação arteriolar. A Figura 28-10 ilustra a estrutura química dessa piperidinopirimidina. O minoxidil é utilizado somente em pacientes refratários a outros fármacos.

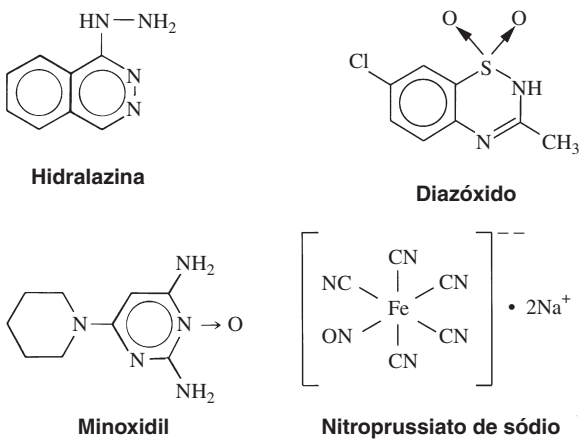


FIGURA **28-10** Fórmulas estruturais de alguns vasodilatadores de ação direta.

Efeitos farmacológicos. O minoxidil, assim como outros vasodilatadores periféricos, reduz a pressão arterial por diminuição da RPT. O minoxidil ativa canais de K^+, provocando hiperpolarização, estabilização da membrana plasmática do músculo liso e diminuição da contração. O minoxidil é um pró-fármaco e tem de ser convertido em sulfato de minoxidil (um metabólito quantitativamente menos expressivo), para exercer seu efeito vasodilatador.

A diminuição na pressão arterial causada pelo minoxidil é acompanhada de aumentos reflexos de função cardíaca, secreção de renina e retenção de líquidos. Essas respostas potencialmente adversas podem ser atenuadas pela coadministração de agentes bloqueadores β-adrenérgicos e diuréticos. O minoxidil não causa efeitos depressores centrais.

Absorção, destino e eliminação. Após administração oral, o minoxidil tem rápido início da ação e prolongado efeito hipotensor. Esse composto é principalmente eliminado na urina conjugado com ácido glicurônico, juntamente com pequenas quantidades do composto inalterado e derivados hidroxilados.

Efeitos adversos. A acentuada retenção de líquidos provocada pelo minoxidil pode levar à insuficiência cardíaca congestiva. Há relatos de derrame pericárdico e tamponamento cardíaco, às vezes com desfechos fatais. Assim como com outros vasodilatadores, a taquicardia reflexa pode iniciar ou agravar a angina. Podem ocorrer também reações dermatológicas e sensibilidade mamária. Por fim, é muito comum o crescimento anormal de pelos (hipertricose), o que limita o uso desse fármaco. O minoxidil tópico é aprovado para tratamento de alopécia e calvície, e estas são as suas principais indicações terapêuticas.

Diazóxido

O diazóxido é um derivado tiazídico não diurético (Fig. 28-10) com ação direta como vasodilatador. Esse fármaco reduz a pressão arterial rapidamente, o que o torna útil no manejo de emergências hipertensivas e hipertensão maligna. Quando administrado por via oral, a ação anti-hipoglicemiante do diazóxido o torna ocasionalmente útil para o tratamento da hipoglicemia causada pela insulina.

Efeitos farmacológicos. De modo similar ao minoxidil, o diazóxido abre canais de K^+. O diazóxido exerce a maior parte dos seus efeitos sobre arteríolas, com efeito muito mais discreto sobre vasos de capacitância. A administração intravenosa do fármaco comumente leva à taquicardia e ao aumento do DC. Em contraste com os diuréticos tiazídicos, o diazóxido promove retenção de sódio e água. A abertura dos canais de K^+ é responsável pela inibição provocada pelo mesmo na liberação de insulina.

Absorção, destino e eliminação. Para tratamento da hipertensão, a única via de administração do diazóxido é a intravenosa; apresenta 90% de ligação à albumina plasmática. Sua meia-vida é de 20 a 60 horas. Cerca de dois terços do fármaco são metabolizados no fígado. A eliminação dos metabólitos e do fármaco inalterado é feita pelos rins.

Efeitos adversos. O tratamento com diazóxido pode causar retenção de líquidos e hiperglicemia, especialmente com tratamento prolongado. Para atenuar a retenção de líquidos, pode ser necessária a administração de um diurético; os pacientes diabéticos podem necessitar de tratamento adicional para controlar a hiperglicemia. Podem ocorrer também hiperuricemia, hipotensão grave, angina e isquemia cerebral.

Nitroprussiato de sódio

O nitroprussiato de sódio (Fig. 28-10) é um relaxante direto da musculatura lisa vascular. Os seus principais usos são possibilitar hipotensão controlada durante uma cirurgia e tratamento de emergências hipertensivas, como descrito adiante.

Efeitos farmacológicos. O nitroprussiato é um nitrovasodilatador, isto é, gera óxido nítrico que, por sua vez, ativa a guanilil ciclase na musculatura lisa vascular.[11] O relaxamento resultante da musculatura lisa é o responsável pela sua resposta anti-hipertensiva. O fármaco afeta veias e arteríolas, e reduz a pré-carga e a pós-carga. Como os vasos de capacitância e de resistência estão dilatados, são raras as ocorrências de isquemia e angina associadas ao uso de nitroprussiato como vasodilatadores arteriolares.

Absorção, destino e eliminação. O nitroprussiato tem início de ação rápido após administração intravenosa, não sendo empregado por via oral. Além de produzir óxido nítrico, ele é convertido de maneira não enzimática em cianeto pelos eritrócitos e metabolizado a tiocianato no fígado e nos rins. A meia-vida do nitroprussiato é medida em minutos; já o tiocianato possui meia-vida de cerca de três dias e é eliminado pelos rins.

Efeitos adversos. As reações adversas podem ser classificadas como agudas ou crônicas. Os efeitos agudos incluem declínio abrupto da pressão arterial, com consequente sudorese, vômitos, cefaleia, nervosismo e palpitação. Pode ocorrer acidose metabólica, metemoglobinemia e arritmias cardíacas. O cianeto pode acumular-se em alguns indivíduos, causando toxicidade. Pacientes com insuficiência renal podem apresentar acúmulo de tiocianato, o que pode causar psicose, fraqueza muscular e sintomas de hipotireoidismo.

Nitroglicerina

A nitroglicerina está descrita em detalhes no Capítulo 26. Quando administrada por via intravenosa, a nitroglicerina constitui tratamento eficaz de hipertensão perioperatória e para induzir hipotensão controlada durante cirurgia. A nitroglicerina possui mecanismo de ação similar ao nitroprussiato, com efeito relativamente mais pronunciado sobre vasos de capacitância. É necessário um monitoramento cuidadoso da pressão arterial durante a infusão contínua de nitroglicerina.

Prostaciclina

O epoprostenol, mais conhecido como prostaciclina[ii], é um vasodilatador endógeno (Cap. 21). A prostaciclina é um autacoide liberado pelo endotélio cuja função é contrabalançar as influências vasoconstritoras e pró-coagulantes da tromboxana A_2. Sua ação é mediada pela estimulação de receptores de prostaciclina (IP) na superfície celular. O epoprostenol é um vasodilatador extremamente potente e de curta ação (meia-vida de seis minutos) administrado por infusão intravenosa contínua em pacientes com hipertensão pulmonar primária refratária a outros fármacos. Os custos anuais, incluindo as bombas de administração necessárias, são extremamente elevados, tornando esse tipo de tratamento inviável para muitos pacientes.

Fenoldopam

O fenoldopam é um vasodilatador utilizado em situações de emergência.

Efeitos farmacológicos. O fenoldopam (Fig. 28-11) é um agonista de receptores dopaminérgicos D_1. A estimulação dos receptores D_1 em vasos sanguíneos causa vasodilatação, especialmente de vasos renais.[9] Dessa forma, provoca aumento do fluxo sanguíneo renal e redução da pressão arterial.

Absorção, destino e eliminação. O fenoldopam é administrado por via intravenosa contínua e possui meia-vida de eliminação de aproximadamente cinco minutos. O metabolismo hepático por conjugação é responsável pelo término de seus efeitos farmacológicos, pois origina metabólitos inativos. A maioria dos metabólitos é eliminada pelos rins.

Outros Fármacos para o Tratamento da Hipertensão

Antagonistas dos receptores de endotelina

A bosentana é um fármaco antagonista não seletivo dos receptores de endotelina A e B. A endotelina é um peptídeo vasoconstritor liberado pelas células endoteliais dos vasos sanguíneos. A bosentana é usada para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar.

[ii]Nota da Revisão Científica: Trata-se da prostaglandina I_2.

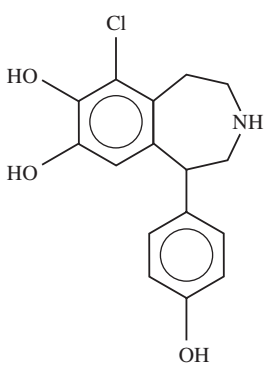


FIGURA **28-11** Fórmula estrutural do fenoldopam.

O fármaco é administrado por via oral e sua biodisponibilidade é de cerca de 50% por essa via. Sua meia-vida é de cerca de cinco a seis horas. Os efeitos adversos incluem cefaleia, tontura, edema nas extremidades inferiores e, ocasionalmente, reações alérgicas. Existem relatos de hepatotoxicidade. A bosentana não deve ser utilizada durante a gestação.

Ainda em fase de investigação, a darusentana é um antagonista seletivo do receptor A de endotelina. A darusentana, e talvez outros bloqueadores do receptor A de endotelina, parece ser eficaz em reduzir a pressão arterial em pacientes resistentes a outros fármacos anti-hipertensivos.

Sildenafila

Demonstrou-se que a sildenafila, mais conhecida pelo seu primeiro nome comercial (Viagra®)[iii], melhora a tolerância ao exercício em pacientes com hipertensão arterial pulmonar.[7] O sildenafila inibe a fosfodiesterase 5, uma enzima que metaboliza o 3',5'-guanosina monofosfato cíclico (GMPc). Ao aumentar os níveis de GMPc nas células musculares lisas vasculares, o fármaco provoca relaxamento dos vasos sanguíneos e também, aparentemente, reduz o crescimento de células musculares lisas vasculares.[8]

OUTROS FÁRMACOS

Numerosos fármacos possuem aplicação limitada no tratamento da hipertensão. Alguns desses agentes, como os inibidores da enzima monoamino-oxidase e os alcaloides do *Veratrum*, foram amplamente utilizados com esse fim, mas foram substituídos por compostos mais eficazes ou menos tóxicos e não são discutidos neste texto. Outros fármacos possuem papéis específicos no tratamento de rotina da hipertensão essencial e serão mencionados brevemente.

Os fármacos bloqueadores ganglionares, discutidos no Capítulo 10, já foram utilizados para o tratamento em longo prazo da hipertensão. Atualmente, eles são raramente prescritos por causa da hipotensão postural, impotência e de outros efeitos colaterais associados ao seu uso. A trimetafana administrada intravenosamente é eficaz em alguns casos de emergência hipertensiva e para induzir um estado hipotensivo durante cirurgia.

A metirosina (α-metiltirosina)[iv] é um inibidor da tirosina hidroxilase, a enzima limitante na formação de norepinefrina e epinefrina. Embora não recomendada para o tratamento da hipertensão, a metirosina é útil, normalmente em combinação com a fentolamina, para alívio farmacológico do feocromocitoma.

TRATAMENTO DA HIPERTENSÃO

O tratamento da hipertensão normalmente inclui abordagens farmacológicas e não farmacológicas para um controle adequado. Embora o tratamento não farmacológico da hipertensão esteja além do escopo desta discussão, modificações da dieta para reduzir o peso corporal e a ingesta de Na^+ causam sensíveis reduções na pressão arterial. Demonstrou-se que a restrição de Na^+, mesmo na dieta DASH[v] bem controlada, diminui a pressão arterial.[1] A redução na pressão arterial é proporcional à diminuição na ingesta de Na^+.[17] A restrição na ingesta de gorduras e álcool e a interrupção do tabagismo são outras estratégias importantes para atenuar os perigos das doenças cardiovasculares associadas à hipertensão. O tratamento farmacológico ideal baseia-se no diagnóstico apropriado, na seleção do tipo de fármaco e da dose, e na boa aderência do paciente ao tratamento. Como a hipertensão essencial é assintomática nos estágios iniciais, a aderência depende bastante da simplicidade do regime terapêutico e da ausência de efeitos colaterais.

Atualmente, seis classes de fármacos são mais comumente utilizadas no tratamento da hipertensão: diuréticos, inibidores de ECA, bloqueadores dos receptores de angiotensina II, BCCs, bloqueadores de receptores β-adrenérgicos e bloqueadores de receptores α_1-adrenérgicos (Quadro 28-3). Os diuréticos são considerados os fármacos de primeira escolha para a maioria dos pacientes hipertensos.[2] Quase sempre é necessário um segundo fármaco de uma das outras categorias, como um β-bloqueador, para o controle adequado da pressão arterial.

O tratamento deve ser particularizado para cada paciente. Os inibidores de ECA, quando utilizados em monoterapia, são menos eficazes em pacientes afro-americanos que em brancos, enquanto os diuréticos são em geral igualmente eficientes em ambos os grupos. Essa seletividade de efeito está relacionada com a menor contribuição do sistema renina-angiotensina para a hipertensão em afro-americanos e à sua maior sensibilidade ao Na^+. A idade também pode afetar a resposta, assim como algumas doenças podem interferir na escolha do fármaco. Os bloqueadores β-adrenérgicos são especialmente úteis em pacientes com história de enxaqueca, angina de peito, insuficiência cardíaca ou infarto do miocárdio. Esses bloqueadores podem ser particularmente úteis em alguns casos de dislipidemias, pois podem reduzir os níveis de lipoproteínas de baixa densidade (*low-density lipoproteins*, LDL) e aumentar a razão lipoproteína de alta densidade/colesterol total. Os pacientes diabéticos podem beneficiar-se do tratamento com um inibidor da ECA em função de seu efeito nefroprotetor.

No tratamento inicial da hipertensão, recomenda-se o uso de um diurético tiazídico em baixas doses. Um inibidor de ECA também pode ser considerado como primeira escolha para muitos pacientes.[12] Quando um fármaco único não é eficaz em reduzir a pressão arterial, pode ser necessária uma terapia combinada. Fármacos como bloqueadores β-adrenérgicos, inibidores de ECA ou bloqueadores dos receptores de angiotensina II são comumente utilizados juntamente com diuréticos, às vezes em combinação com outros agentes. Os anti-hipertensivos de ação central podem ser combinados com BCCs com ou sem um diurético. A hidralazina, quando utilizada, é combinada com um bloqueador β-adrenérgico. Neste caso, a adição do β-bloqueador previne a taquicardia resultante do uso da hidralazina e potencializa a resposta anti-hipertensiva. Além dos efeitos hipotensores, os diuréticos reduzem a retenção de líquidos causada por alguns fármacos anti-hipertensivos.

O tratamento da hipertensão grave normalmente requer o uso de mais de um fármaco. Alguns são utilizados apenas no tratamento da hipertensão refratária, como a guanetidina e o minoxidil, que são administrados em combinação com um diurético e outros fármacos.

QUADRO **28-3**

Fármacos para o Tratamento em Longo Prazo da Hipertensão

Fármacos Mais Comumente Utilizados
Diuréticos
Inibidores da enzima conversora de angiotensina
Bloqueadores dos receptores de angiotensina II
Bloqueadores de canais de Ca^{2+}
Bloqueadores de receptores β-adrenérgicos
Bloqueadores dos receptores α_1-adrenérgicos

Fármacos Menos Utilizados
Alisquireno
Fármacos anti-hipertensivos de ação central
Hidralazina
Minoxidil
Reserpina
Guanetidina, guanadrel

[iii]Nota da Revisão Científica: No Brasil, a sildenafila atualmente é comercializada com os nomes registrados de Viagra® e Revatio®.
[iv]Nota da Revisão Científica: Também denominada α-metil-*p*-tirosina.
[v]Nota da Revisão Científica: DASH é a sigla para um programa dietético de redução da hipertensão ("*Dietary Approaches to Stop Hypertension*").

Emergências Hipertensivas

Em contraste com o aumento gradual na pressão arterial observado na hipertensão essencial, ocasionalmente pode ocorrer elevação súbita e acentuada da pressão arterial a níveis hipertensivos graves. As emergências hipertensivas podem ocorrer durante o curso de qualquer doença hipertensiva, incluindo hipertensão renal, toxemia gravídica,[9] [vi]ou feocromocitoma. Essas situações, independentemente da causa, são potencialmente fatais e exigem redução imediata da pressão arterial.[9] Embora esteja além dos objetivos desta discussão examinar em detalhes as causas das emergências hipertensivas ou o tratamento farmacológico das mesmas, segue-se uma breve revisão.

Os episódios hipertensivos agudos podem ser caracterizados com base no potencial de risco ao paciente. As emergências reais são situações em que o nível extremamente elevado de pressão arterial deve ser reduzido imediatamente de modo a evitar progressão para lesões em órgãos-alvo. As urgências hipertensivas precisam ser controladas em poucas horas para minimizar o risco do paciente.[9] O manejo de uma emergência hipertensiva real requer terapia parenteral e monitoramento intensivo. A Tabela 28-2 lista os diversos fármacos parenterais indicados para essas condições e ressalta alguns aspectos sobre o seu uso. Embora o controle rápido de níveis pressóricos extremamente altos seja necessário para evitar arteriolite necrosante, hemorragia e lesão tecidual, a redução rápida da pressão arterial não é isenta de riscos. Tal intervenção pode resultar em perfusão tecidual inadequada, isquemia cerebral e angina de peito. Quando o tempo permite, como no tratamento de urgências hipertensivas, o uso de medicamentos orais (Tabela 28-2) fornece uma abordagem mais segura que minimiza a possibilidade de hipotensão excessiva e reduz a necessidade de monitoramento constante.

[vi]Nota da Revisão Científica: A toxemia gravídica, mais conhecida entre nós como DHEG (doença hipertensiva específica da gestação) ou pré-eclâmpsia, é uma complicação da gravidez que pode evoluir para eclâmpsia e para uma crise denominada HELLP (*Hemolysis; Elevated Liver enzymes; Low Platelet syndrome*), que é a forma mais grave do quadro e potencialmente fatal.

TABELA **28-2**

Fármacos Utilizados na Hipertensão Aguda

FÁRMACO	COMENTÁRIO
Emergências Hipertensivas (Parenteral)	
Nitroprussiato de sódio	Utilizado com frequência; requer monitoramento contínuo
Nitroglicerina	Indicada para pacientes com doença cardíaca isquêmica
Labetalol	Útil na tireotoxicose e feocromocitoma e como substituto para o nitroprussiato de Na^+ quando não houver condições de monitoramento contínuo; contraindicado em pacientes com insuficiência cardíaca sistólica, doença das vias aéreas ou bloqueio cardíaco
Diazóxido	Usado ocasionalmente quando não há condições de monitoramento contínuo
Fenoldopam	Possui início de ação rápido e curta meia-vida
Hidralazina	Usada em estados hipertensivos associados à gestação
Nifedipino	Curta ação, também utilizado para emergências hipertensivas durante a gestação
Urgências Hipertensivas (Preferência por Via Oral)	
Clonidina	Requer boa aderência do paciente
Captopril	Respostas imprevisíveis
Labetalol	Ver labetalol anteriormente

Síndrome de Retirada de um Fármaco Anti-hipertensivo

A retirada de um fármaco anti-hipertensivo está associada a diversos sinais e sintomas, dependendo da forma de retirada, do grau de hipertensão e dos fármacos envolvidos. As classes de fármacos envolvidas em reações de retirada incluem agentes de ação central, bloqueadores β-adrenérgicos, bloqueadores de neurônios e alguns vasodilatadores (p. ex., minoxidil, nitroprussiato de sódio e nifedipino). As respostas relatadas incluem hipertensão de rebote, taquicardia, angina, crise cardíaca e morte súbita.

As recomendações para o manejo de pacientes hipertensos em terapia farmacológica incluem incentivar a aderência do paciente e evitar uma dose excessiva. Para evitar complicações, os fármacos anti-hipertensivos devem ser retirados lentamente[vii], e os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados, especialmente aqueles com doença arterial coronariana ou cerebrovascular.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Interações Medicamentosas

Como existem diversas categorias de fármacos anti-hipertensivos (cada uma com um diferente mecanismo de ação), há numerosas possibilidades de interações medicamentosas. A aspirina e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) antagonizam muitos fármacos anti-hipertensivos (Capítulo 21). O efeito anti-hipertensivo dos inibidores de ECA é reduzido pela aspirina e o dos diuréticos é inibido pelos AINEs. Essa interação parece ser resultado do efeito inibitório dos AINEs sobre a síntese de prostaglandinas. Os AINEs também reduzem o efeito anti-hipertensivo dos β-bloqueadores. Embora ainda não se saiba o papel das prostaglandinas na terapia anti-hipertensiva, esses autacoides são importantes para a manutenção do fluxo sanguíneo renal e do débito urinário. Os pacientes devem ser orientados sobre essa interação medicamentosa; caso não se consiga manter o controle da pressão arterial, recomenda-se que esses fármacos sejam substituídos pelo paracetamol, com ou sem suplementação de opioides.

Em geral, o uso de vasoconstritores na anestesia local não está contraindicado em pacientes hipertensos, especialmente naqueles cuja pressão arterial está bem controlada. Uma possível exceção são os pacientes em uso de um fármaco bloqueador ou depletor de neurônios adrenérgicos, como a guanetidina ou reserpina, ou um bloqueador β-adrenérgico não seletivo, como o propranolol. O uso prolongado de fármacos relacionados com a guanetidina causa supersensibilidade às ações das catecolaminas administradas exogenamente. O uso imprudente de vasoconstritores simpatomiméticos em soluções anestésicas locais pode levar a graves alterações na pressão arterial e no ritmo cardíaco. Os bloqueadores β-adrenérgicos não seletivos evitam a diminuição na resistência vascular periférica normalmente causada pela epinefrina nas doses usadas para anestesia local.[viii] A ação agonista sobre receptores α sem oposição pode levar a um episódio hipertensivo agudo. De modo a evitar possíveis complicações, a pressão arterial de um paciente que faça uso de qualquer um desses medicamentos deve ser medida antes e cinco minutos após a injeção de uma pequena quantidade de anestésico local (p. ex., 1 mL de lidocaína a 2% com epinefrina 1:100.000). Se não houver nenhuma reação importante, é improvável que ocorram respostas hipertensivas perigosas com a administração adicional do anestésico local.

Contraindica-se o uso de fios retratores impregnados com epinefrina em pacientes com função cardiovascular comprometida, incluindo pacientes hipertensos. Quantidades significativas de epinefrina podem ser absorvidas, especialmente em caso de abrasão ou erosão gengival, ou se vários dentes estiverem envolvidos.

[vii]Nota da Revisão Científica: A manobra de retirada lenta e progressiva de um fármaco (especialmente no caso de corticosteroides) em muitos serviços é denominada *desmame*.

[viii]Nota da Revisão Científica: Ver Capítulo 6, pág. 97.

Embora pouco utilizados, os simpatolíticos de ação central (que podem causar sedação como efeito colateral) são importantes para o dentista. Ao lidar com pacientes que estejam fazendo uso desses fármacos, o dentista deve proceder com muita cautela ao usar agentes ansiolíticos ou outros fármacos que deprimem o SNC. Em combinação com fármacos anti-hipertensivos que apresentem sedação como efeito colateral, aqueles agentes podem levar à depressão excessiva do SNC. Recomenda-se o uso de doses mais baixas na pré-medicação de um paciente que estiver sob tratamento anti-hipertensivo com metildopa, clonidina, guanabenzo, guanfacina ou reserpina.

Efeitos Adversos

Um efeito adverso associado ao uso de medicamentos anti-hipertensivos de significância para o dentista é a hipotensão ortostática ou postural. Muitos pacientes em uso de terapia anti-hipertensiva podem não ser capazes de compensar adequadamente uma mudança súbita de posição, partindo da posição supina. Esses pacientes devem ser observados com cuidado ao final da consulta odontológica. Os fármacos que afetam a transmissão adrenérgica periférica são os mais prováveis de causar hipotensão ortostática, embora outros fármacos também possam provocar esse efeito.

Outro efeito adverso com implicações odontológicas é a inibição da secreção salivar e consequente secura de boca. A xerostomia é particularmente comum em pacientes medicados com reserpina e agentes anti-hipertensivos de ação central (metildopa, clonidina, guanabenzo e guanfacina).

Detecção da Hipertensão

A American Heart Association tem ressaltado a necessidade de detecção mais efetiva da hipertensão, e os dentistas são encorajados a incluir a medida da pressão arterial como parte rotineira dos atendimentos em consultório. Estudos indicam que muitos pacientes identificados pelos dentistas como hipertensos desconheciam a sua condição. A maioria desses indivíduos identificados procurou atendimento médico para tratar a hipertensão.

A identificação da hipertensão no consultório odontológico é um procedimento simples que pode ser realizado eficientemente pelo pessoal auxiliar. Como a hipertensão é uma doença perigosa, mas assintomática nos estágios iniciais, é justificável o esforço do dentista em identificar e auxiliar esses pacientes. O dentista pode orientar quanto aos riscos de interromper subitamente o uso de um fármaco anti-hipertensivo e informar o paciente sobre as possíveis consequências.

FÁRMACOS ANTI-HIPERTENSIVOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Diuréticos	
Consulte o Capítulo 27	
Fármacos que afetam a função adrenérgica	
Inibidores da síntese do transmissor	
Metirosina[i]	—
Bloqueadores ou depletores de neurônios	
Guanadrel[i]	—
Guanetidina[i]	—
Reserpina	Higroton Reserpina (associação)
Bloqueadores de receptores α-adrenérgicos	
Doxazosina	Duomo, Carduran, Doxuran, outros
Fenoxibenzamina[i]	—
Fentolamina[i]	—
Prazosina	Minipress
Terazosina	Hytrin
Tolazolina[i]	—
Bloqueadores de receptores β-adrenérgicos	
Acebutolol[i]	—
Atenolol	Ablok, Atenol, Atenopress, outros
Betaxolol[ii]	
Bisoprolol	Concor
Carteolol[i]	—
Esmolol	Brevibloc
Metoprolol	Selozok, Lopressor, Seloken
Nadolol[i]	—
Pembutolol[i]	—
Pindolol	Visken
Propranolol	Inderal, Pharnolol, Propacor, outros
Timolol[ii]	
Bloqueadores de receptores α- e β-adrenérgicos	
Carvedilol	Coreg, Ictus, Karvil
Labetalol[i]	—
Bloqueadores ganglionares	
Mecamilamina[i]	—
Trimetafano[i]	—
De ação central	
Clonidina	Atensina, Clonidin
Guanabenzo[i]	—
Guanfacina[i]	—
Metildopa	Aldomet, Metilpress, Metilvita, Tensioval
Vasodilatadores diretos	
Diazóxido	Tensuril
Hidralazina	Apresolina, Nepresol
Minoxidil	Loniten
Nitroglicerina	Nitroderm, Tridil
Nitroprussiato	Nipride, Nitroprus
Prostaciclina	
Epoprostenol[i]	—
Agonista do receptor dopaminérgico D_1	
Fenoldopam[i]	—
Antagonistas dos receptores de endotelina	
Bosentana	Tracleer
Bloqueadores de canais de Ca^{2+}	
Anlodipino	Amlovasc, Norvasc, Roxflan, outros
Diltiazem	Balcor, Cardizem, outros
Felodipino	Splendil
Isradipino	Lomir
Nicardipino[i]	—
Nifedipino	Adalat, Dilaflux, Oxcord, outros
Nimodipino	Nimotop, Noodipina, outros
Nisoldipino[i]	—
Verapamil	Cordilat, Dilacoron, Vasoton, Veraval

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Inibidores da enzima conversora de angiotensina	
Benazepril	Lotensin
Captopril	Capoten, Captotec, Hipoten, outros
Enalapril	Enaprotec, Eupressin, Renitec, outros
Enalaprilate[i]	—
Fosinopril	Fosipraz, Monopril
Lisinopril	Lisinovil, Privinil, Zestril, outros
Moexipril[i]	—
Perindopril	Coversyl, Pericor
Perindopril erbumina	Perindopril Erbumina
Quinapril	Accupril
Ramipril	Ecator, Naprix, Triatec
Trandolapril[i]	—
Bloqueadores do receptor de angiotensina II	
Candesartana cilexetila	Atacand, Blopress, Desarcor
Eprosartana[i]	—
Irbesartana	Aprovel
Losartana	Aradois, Cozaar, Lorsacor, Losartion, outros
Olmesatana medoxomila	Benicar, Olmetec
Telmisartana	Micardis
Valsartana	Diovan
Inibidor de renina	
Alisquireno	Rasilez
Fármacos em associação (exemplos)	
Atenolol, clortalidona	Tenoretic
Anlodipino, benazepril	Press Plus
Benazepril, hidroclorotiazida	Lotensin H
Bendroflumetiazida, nadolol[i]	—
Captopril, hidroclorotiazida	Captotec HTC
Hidralazina, hidroclorotiazida[i]	—
Metildopa, hidroclorotiazida[i]	—
Prazosina, politiazida[i]	—
Propranolol, hidroclorotiazida	Tenadren
Trandolapril, verapamil[i]	—

Notas da Revisão Científica:
[i]Não disponível atualmente no Brasil.
[ii]Os medicamentos que contêm este princípio ativo no Brasil são apenas para uso oftalmológico (tópico).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Appel LJ, Moore TJ, Obarzanek E, et al: A clinical trial of the effects of dietary patterns on blood pressure. *N Engl J Med* 336:1117-1124, 1997.
2. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: The seventh report on the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. The JNC7 Report. *JAMA* 289:2560-2572, 2003.
3. Croog SH, Kong BW, Levine S, et al: Hypertensive black men and women: quality of life and effects of antihypertensive medications. The Black Hypertension Quality of Life Multicenter Trial Group. *Arch Intern Med* 150:1733-1741, 1990.
4. Dendorfer A, Dominiak P, Schunkert H: ACE inhibitors and angiotensin II receptor antagonist. *Handb Exp Pharmacol* 170:407-442, 2005.
5. Dohi Y, Criscione L, Pfeiffer K, et al: Angiotensin blockade or calcium antagonists improve endothelial dysfunction in hypertension: studies in perfused mesenteric resistance arteries. *J Cardiovasc Pharmacol* 24:372-379, 1994.
6. Drugs for hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 3:39-48, 2005.
7. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafyl citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 353:2148-2157, 2005.
8. Gradman AH, Vivas Y: New drugs for hypertension: what do they offer? *Curr Hypertens Rep* 8:425-432, 2006.
9. Haas AR, Marik PE: Current diagnosis and management of hypertensive emergency. *Semin Dial* 19:502-512, 2006.
10. Hajjar I, Kotchen JM, Kotchen TA: Hypertension: trends in prevalence, incidence and control. *Annu Rev Public Health* 27:465-490, 2006.
11. Ignarro LJ, Lippton H, Edwards JC, et al: Mechanism of vascular smooth muscle relaxation by organic nitrates, nitrites, nitroprusside and nitric oxide: evidence for the involvement of S-nitrosothiols as active intermediates. *J Pharmacol Exp Ther* 218:739-749, 1981.
12. Initial therapy of hypertension. *Med Lett Drugs Ther* 46:53-56, 2004.
13. Kostis JB, Lawrence-Nelson J, Ranjan R, et al: Association of increased pulse pressure with the development of heart failure in SHEP. Systolic Hypertension in the Elderly (SHEP) Cooperative Research Group. *Am J Hypertens* 14:798-803, 2001.
14. Perry HM, Davis BR, Price TR, et al: Effect of treating isolated systolic hypertension on the risk of developing various types and subtypes of stroke. The Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). *JAMA* 284:465-471, 2000.
15. Preston RA: Renoprotective effects of antihypertensive drugs. *Am J Hypertens* 12:19S-32S, 1999.
16. Rigaud AS, Seux ML, Staessen JA, et al: Cerebral complications of hypertension. *J Hum Hypertens* 14:605-616, 2000.
17. Sacks FM, Svetkey LP, Vollmer WM, et al: Effects on blood pressure of reduced dietary sodium and the dietary approaches to stop hypertension (DASH) diet. *N Engl J Med* 344:3-10, 2001.
18. Safar ME, Smulyan H: Atherosclerosis, arterial stiffness and antihypertensive drug therapy. *Adv Cardiol* 44:331-351, 2007.
19. Stokes GS: Treatment of isolated systolic hypertension. *Curr Hypertens Rep* 8:377-383, 2006.
20. Taylor AA, Pool JL: Clinical pharmacology of antihypertensive therapy. *Semin Nephrol* 25:215-226, 2005.
21. Van Tassell BW, Munger M: Aliskiren for renin inhibition: a new class of antihypertensives. *Ann Pharmacother* 41:456-464, 2007.
22. Velarde G, Berk BC: Role of hypertension in the metabolic syndrome: who is affected? *Curr Hypertens Rep* 7:418-426, 2005.
23. Wang JG, Staessen JA, Franklin SS, et al: Systolic and diastolic blood pressure lowering as determinants of cardiovascular outcome. *Hypertension* 45:907-913, 2005.
24. Weber MA: Clinical pharmacology of centrally acting antihypertensive agents. *J Clin Pharmacol* 29:598-602, 1989.
25. Yusuf S, Sleight P, Poque J, et al: Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 342:145-153, 2000.
26. Zhou X, Frohlich ED: Physiologic evidence of renoprotection by antihypertensive therapy. *Curr Opin Cardiol* 20:290-295, 2005.

BIBLIOGRAFIA

Hollenberg NK: Atlas of hypertension, ed 4, Philadelphia, 2003, Current Medicine.

Johnston GD: Fundamentals of cardiovascular pharmacology, New York, 1999, Wiley.

Lednicer D: New drug discovery and development, Hoboken, NJ, 2007, Wiley-Interscience.

Prisant ML: Hypertension in the elderly, Totowa, NJ, 2005, Humana Press.

CAPÍTULO 29

Fármacos Hipolipidemiantes

GEORGE A. COOK

O transporte de lipídios no sangue necessita de sua associação a proteínas. Os ácidos graxos são transportados em associação à albumina, e os triglicerídeos derivados da gordura da dieta são transportados em grandes partículas macromoleculares que contêm colesterol conhecidas como *lipoproteínas*. Além de sua função no transporte de triglicerídeos, o colesterol desempenha papel essencial na vida humana como importante componente das membranas celulares e precursor dos hormônios esteroides e ácidos biliares. Os níveis sanguíneos de colesterol previamente tidos como normais são, no entanto, a causa de morte prematura por doença coronariana. A aterosclerose continua a principal causa de morte prematura nos Estados Unidos e em outros países industrializados. As principais sequelas clínicas de níveis elevados de lipoproteínas, conhecidos como *hiperlipidemias* ou *hiperlipoproteinemias*, são a doença coronariana, a doença vascular cerebral e a doença vascular periférica. O termo *hiperlipemia* (que causa pancreatite aguda) é restrito à condição de triglicerídeos plasmáticos elevados sem colesterol elevado.

Como a deposição do colesterol nas artérias é um fator determinante da aterosclerose, as estratégias para sua prevenção e tratamento incluem métodos para reduzir o colesterol plasmático. Os dentistas precisam entender sobre os fármacos hipolipidemiantes à medida que a população geral de pacientes em tratamento odontológico envelhece e um número crescente de pacientes passa a tomar esses fármacos para prevenção e tratamento da aterosclerose. Os dentistas também precisam acompanhar o desenvolvimento dos inibidores da síntese de colesterol por causa de suas implicações no estímulo da formação óssea através da inibição da síntese de isoprenoides, levando à diminuição da atividade osteoclástica e ao aumento da diferenciação osteoblástica.[23,28]

Diretrizes sobre o controle do colesterol do paciente são editadas periodicamente pelo Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program (NCEP).[18] As diretrizes mais recentes incluíram recomendações para alterações benéficas no estilo de vida, tais como aumentar o exercício físico e diminuir o consumo de gordura saturada e colesterol, o que melhora os níveis de colesterol em alguns pacientes sem tratamento com fármacos.

COLESTEROL E ATEROSCLEROSE

A aterosclerose é causada pelo desenvolvimento de estrias e placas gordurosas em artérias de grande e médio calibres, sobretudo na aorta, artérias coronárias, artérias carótidas, artérias renais e artérias das pernas. As placas se desenvolvem na parede íntima dos vasos após a deposição de ésteres de colesterol derivados de certas lipoproteínas. As manifestações clínicas específicas da aterosclerose dependem do grau de progressão das lesões em uma região específica da vasculatura. A presença de lesões ateromatosas pode ter vários efeitos sobre a circulação de determinada região: (1) o fluxo sanguíneo pode ser obstruído pelas próprias placas ou por trombos associados, (2) a reatividade vascular e o controle do fluxo sanguíneo podem ser perdidos e (3) os vasos podem tornar-se enfraquecidos e sujeitos à ruptura. As observações de lesões iniciais em crianças pequenas mostraram que essa doença inicia-se em idade precoce e progride gradualmente, surgindo os sintomas clínicos muito depois.[35,43]

As *células espumosas* são uma característica primária das placas ateromatosas. Essas células são provenientes dos macrófagos que invadem o endotélio arterial agredido e acumulam grandes conjuntos de ésteres de colesterol a partir de lipoproteínas capturadas em suas imediações. Assim como todas as outras células, os macrófagos possuem um mecanismo para conversão de colesterol livre em ésteres de colesterol como mecanismo protetor para evitar o acúmulo excessivo de colesterol livre em suas membranas. Os macrófagos também possuem receptores de varredura em sua membrana plasmática que se ligam às lipoproteínas quimicamente modificadas resultantes de oxidação mediada por radicais livres ou glicosilação em função de um diabetes mal controlado.

O acúmulo de células espumosas dá origem a uma estria gordurosa visível a olho nu. Particularmente em áreas vasculares sujeitas a alto estresse mecânico de cisalhamento (*shear stress*) e fluxo sanguíneo turbulento, um corte microscópico e uma dilaceração do endotélio local podem expor o tecido subjacente, resultando em acúmulo acelerado de lipoproteínas, agregação plaquetária e deposição de fibrina. Por fim, forma-se uma placa aterosclerótica com uma capa fibrosa espessa que cobre um núcleo necrótico composto de *debris* celulares e depósitos de ésteres de colesterol.

Metabolismo de Lipoproteínas

A classificação das lipoproteínas plasmáticas baseia-se na densidade dos complexos, em que uma menor densidade indica maior conteúdo de lipídios (Tabela 29-1). Os quilomícrons são as partículas maiores e possuem a mais alta proporção de lipídios. As outras lipoproteínas são: lipoproteínas de muito baixa densidade (*very-low-density lipoproteins*, VLDL), lipoproteínas de densidade intermediária (*intermediate-density lipoproteins*, IDL), lipoproteínas de baixa densidade (*low-density lipoproteins*, LDL), lipoproteínas de alta densidade (*high-density lipoproteins*, HDL) e lipoproteína(a). O transporte de lipídios depende de dois sistemas ou vias metabólicas distintos de síntese de lipoproteínas (Fig. 29-1): a *via exógena*, que produz quilomícrons na mucosa intestinal principalmente a partir da gordura da dieta; e a *via endógena*, que produz VLDL no fígado juntamente com triglicerídeos do metabolismo hepático de carboidratos da dieta.

Um fator crucial para a compreensão dos aspectos fisiológicos e fisiopatológicos do metabolismo das lipoproteínas é a função desempenhada por *apoproteínas* específicas, que são proteínas associadas a partículas lipoproteicas. Os quilomícrons servem para transportar os lipídios da dieta para os locais de uso e armazena-

TABELA **29-1**

Classificação e Características das Principais Lipoproteínas Plasmáticas

LIPOPROTEÍNA	PRINCIPAIS LIPÍDEOS	PRINCIPAIS APOPROTEÍNAS	DENSIDADE (g/mL)	DIÂMETRO (nm)
Quilomícrons	Triglicerídeos da dieta	B48, CI, CII, CIII, E	<0,98	80-500
Quilomícrons remanescentes	Ésteres de colesterol da dieta	B48, E		
VLDLs	Triglicerídeos endógenos	B100, CII, CIII, E	0,98-1,006	30-80
IDLs	Ésteres de colesterol, triglicerídeos	B100, CII, CIII, E	1,006-1,019	25-35
LDLs	Ésteres de colesterol	B100	1,019-1,063	15-25
HDLs	Ésteres de colesterol	AI, AII*	1,063-1,210	5-12
Lp(a)	Ésteres de colesterol	B100, (a)	1,055-1,085	30

*A HDL funciona como um reservatório para as apoproteínas C e E, transferindo-as para quilomícrons (em troca de apoproteínas A) e partículas de VLDL recém-sintetizadas e removendo-as à medida que essas partículas são depletadas de triglicerídeos.
HDLs, lipoproteínas de alta densidade; *IDLs*, lipoproteínas de densidade intermediária; *LDLs*, lipoproteínas de baixa densidade; *Lp(a)*, lipoproteína(a); *VLDLs*, lipoproteínas de muito baixa densidade.

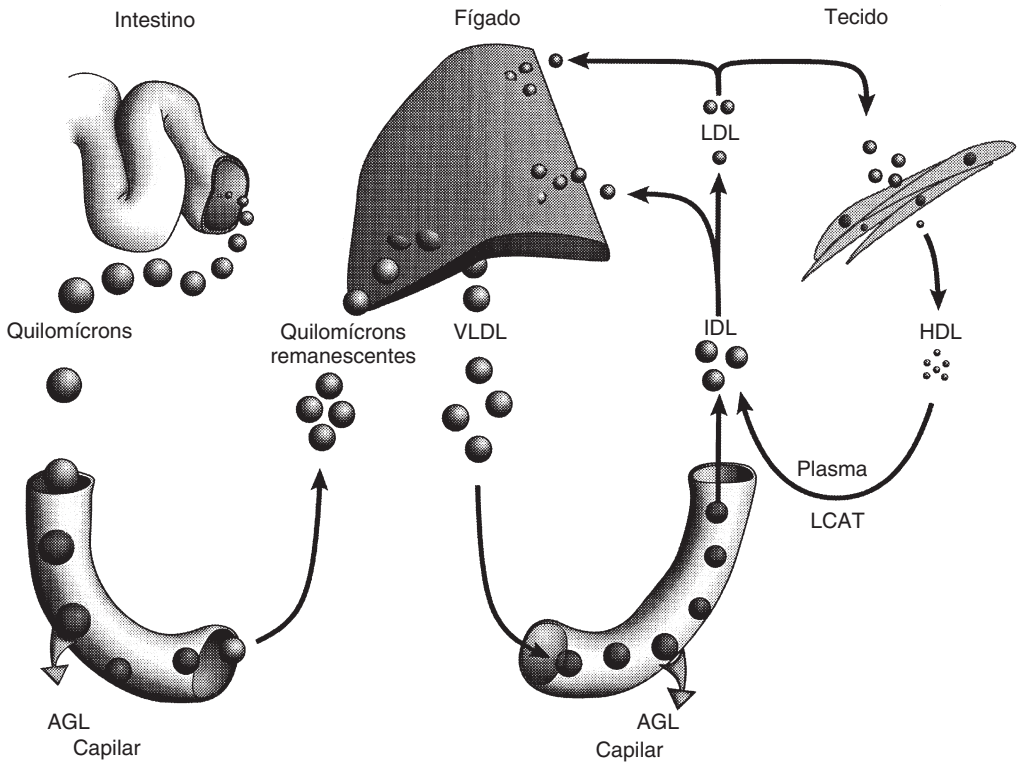


FIGURA **29-1** Vias de transporte de lipídeos. *AGL*, ácidos graxos livres; *HDL*, lipoproteínas de alta densidade (*high-density lipoproteins*); *IDL*, lipoproteínas de densidade intermediária (*intermediate-density lipoproteins*); *LCAT*, lecitina-colesterol aciltransferase (*lecithin cholesterol acyltransferase*); *LDL*, lipoproteínas de baixa densidade (*low-density lipoproteins*); *VLDL*, lipoproteínas de muito baixa densidade (*very-low-density lipoproteins*).

mento. O principal componente proteico dos quilomícrons é a apoproteína B48, que inicialmente desempenha uma função inteiramente estrutural na formação e no transporte. Ela forma o revestimento anfipático da partícula, juntamente com colesterol não esterificado e fosfolipídio, que cerca o centro hidrofóbico composto de triglicerídeos e colesterol esterificado e permite que a partícula permaneça suspensa em ambiente aquoso. Ao atingir o endotélio capilar dos tecidos muscular e adiposo, os triglicerídeos dos quilomícrons são degradados rapidamente em ácidos graxos, glicerol e monoglicerídeos pela enzima lipoproteína lipase.

A apoproteína CII estimula a atividade da lipase endotelial. Os *quilomícrons remanescentes* subsistentes, que estão depletados de triglicerídeos e CII, mas relativamente ricos em colesterol e apoproteínas B48 e E, são liberados de volta à circulação. A via exógena termina no fígado, onde os quilomícrons remanescentes são captados ativamente pelos hepatócitos. As apoproteínas B48 e E colaboram para desencadear essa endocitose mediada por receptor. No fígado, os remanescentes são digeridos, liberando os lipídios restantes para novo metabolismo (Fig. 29-2).

A síntese e liberação hepática de partículas VLDL iniciam a via endógena de transporte de lipídios. A VLDL, composta principalmente de triglicerídeos, é metabolizada pela lipoproteína lipase mediante ativação pela apoproteína CII. A partícula IDL resultante, com quantidade bastante reduzida de triglicerídeos, tem dois destinos possíveis: (1) algumas partículas são liberadas e sofrem endocitose mediada por receptor pelo fígado e degradação lisossômica; ou (2) a maioria das partículas continua perdendo mais triglicerídeos e também todas as apoproteínas à exceção da B100, gerando LDL. A LDL contém 50% a 60% de seu peso em colesterol e normalmente representa 75% do colesterol plasmá-

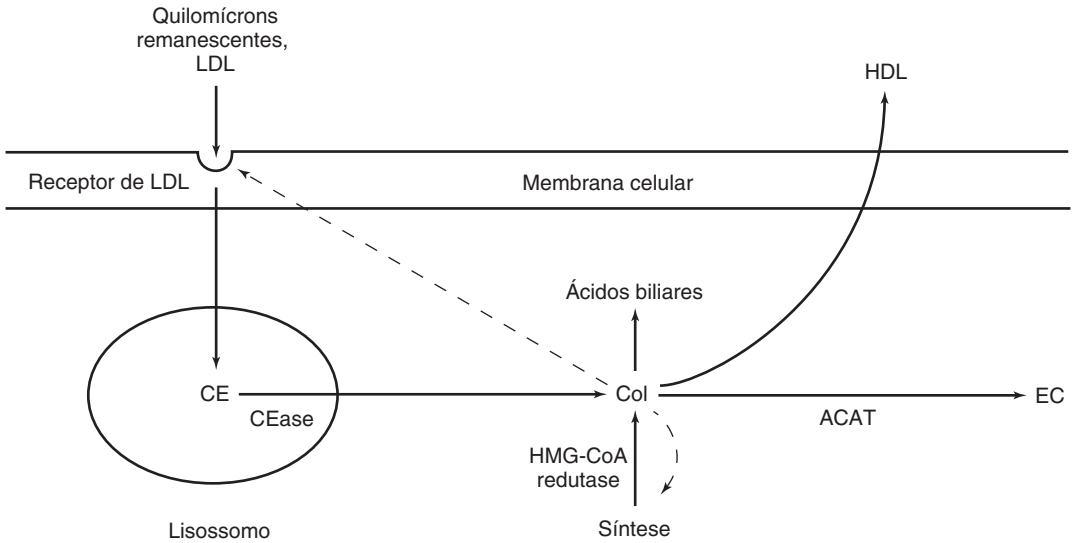


FIGURA **29-2** Metabolismo e transporte do colesterol. As partículas de quilomícrons remanescentes e de lipoproteínas de baixa densidade (*LDL*) são ativamente captadas pelos hepatócitos através de endocitose mediada por receptor e são metabolizadas em lisossomos dando origem a ésteres de colesterol (*EC*). O LDL rico em colesterol é transportado e metabolizado da mesma forma. Além disso, células reticuloendoteliais e células fagocíticas da parede vascular podem ingerir o LDL por um processo independente de receptor de LDL. Sob influência da ácido colesterol esterase (*CEase*) lisossômica, o colesterol (*Col*) torna-se disponível para a célula. O colesterol limita a sua própria concentração intracelular pela (1) inibição da síntese do receptor de LDL, (2) estimulação de sua própria reconversão em EC pela enzima acil-CoA-colesterol aciltransferase (*ACAT*) e (3) infrarregulação (*downregulation*) da produção da 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A (*HMG-CoA*) redutase, a enzima limitante da síntese do colesterol. As ações inibitórias do colesterol são indicadas pelas *linhas tracejadas*. O colesterol pode também deixar a célula para reentrar na circulação associado ao HDL. O colesterol é convertido em ácidos biliares.

tico total. As partículas de LDL são captadas por endocitose dependente de apoproteína B100 e receptores de LDL em vários tecidos, sendo o mais importante o fígado. O excesso de IDL e LDL, por meio da captação de varredura feita por macrófagos localizados na íntima das artérias, provoca acúmulo de colesterol nas lesões ateromatosas. Não há evidência de que os quilomícrons estejam envolvidos nesse processo.

A síntese de colesterol, regulada pela enzima inicial da via (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A [HMG-CoA] redutase), é um processo energeticamente dispendioso, já que cada átomo de carbono do colesterol é derivado da acetil-coenzima A, assim como a manutenção do colesterol total do organismo é uma prioridade. Outro bom exemplo é o fato de que não há nenhum outro mecanismo no corpo humano para a remoção do colesterol a não ser pela sua conversão em ácidos biliares e excreção fecal. O colesterol é mantido através do *ciclo entero-hepático* e do *transporte reverso do colesterol*, processos que desempenham funções importantes na conservação de energia e como locais de ação para fármacos hipolipidemiantes.

O ciclo entero-hepático envolve os seguintes processos[36]: (1) síntese de colesterol e sua conversão em ácidos biliares pelo fígado, (2) secreção de colesterol biliar e ácidos biliares no intestino delgado, (3) absorção de ácidos biliares pelo íleo terminal e (4) transferência através do sistema porta e recaptação pelo fígado. O transporte reverso do colesterol é o processo pelo qual a HDL sintetizada pelo fígado e intestino remove o colesterol das células periféricas e o transporta de volta para o fígado. O colesterol HDL às vezes é referido como o "bom" colesterol, porque ele representa a quantidade de colesterol em processo de remoção da maior parte do organismo e porque níveis mais altos de colesterol HDL associam-se ao menor risco de aterosclerose. A HDL também auxilia na remoção de triglicerídeos da circulação por transferir aos quilomícrons e às VLDL as apoproteínas C e E necessárias para seu catabolismo.

Papel das Lipoproteínas na Aterosclerose

A presença de colesterol como integrante das placas arteriais foi reconhecida há décadas, e muitos estudos foram realizados para determinar se as concentrações anormais de colesterol estão envolvidas na origem ou progressão da formação da placa. Esses estudos mostraram que as concentrações plasmáticas de colesterol são mais altas em pacientes com doença coronariana do que em pacientes normais, e que a relação entre concentração de colesterol sérico e risco de morte prematura por doença coronariana segue uma linha contínua e progressiva.[38,42] Estudos mais recentes de tratamentos para redução do colesterol em pacientes com hiperlipidemia mostraram que a redução do colesterol plasmático pode causar regressão da formação da placa e diminuir a taxa de mortalidade por aterosclerose.[18,44]

O aumento na LDL plasmática pode ser causado pela produção aumentada de seu precursor VLDL ou, mais frequentemente, pelo retardo da depuração de LDL do sangue. A meia-vida plasmática de LDL é muito maior do que as meias-vidas da VLDL e IDL. Embora normalmente haja predomínio da captação dependente do receptor de LDL, somente a via fagocítica alternativa está disponível em pacientes com hipercolesterolemia familiar grave, que congenitamente não possuem receptores de LDL funcionais.[7] A LDL contém a maior parte do colesterol no plasma, e é o grupo de lipoproteínas mais diretamente associado à doença coronariana.[27,41] As concentrações plasmáticas elevadas de HDL estão inversamente relacionadas com o risco de doença coronariana.[10,41]

A hiperlipidemia pode ser primária (*i.e.*, de origem genética) ou resultar de fatores dietéticos; estados patológicos como o diabetes melito, hipotireoidismo ou uremia; de fármacos como o álcool, contraceptivos orais ou glicocorticoides; ou de uma combinação de causas. Na Tabela 29-2 há um resumo dos vários tipos de hiperlipidemias primárias.

Fatores de Risco na Aterosclerose

Além do colesterol plasmático elevado, há vários outros fatores de risco que foram associados ao aumento da incidência de aterosclerose, incluindo hipertensão, tabagismo, sedentarismo, obesidade, diabetes melito, hipotireoidismo, gênero masculino e história familiar de aterosclerose ou diabetes. Como se vê na Tabela 29-2, as manifestações clínicas das hiperlipoproteinemias genéticas ou familiares são graves. Os agentes hipolipidemiantes discutidos neste capítulo provaram ser bastante benéficos no tratamento de muitas dessas doenças e mesmo na reversão da progressão da

TABELA **29-2**

Principais Hiperlipoproteinemias: Tipos e Características

TIPO	LIPOPROTEÍNA ELEVADA*	DEFEITO BIOQUÍMICO (HERANÇA)†	INCIDÊNCIA	MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS (IDADE DO INÍCIO)	TRATAMENTO
Monogênica					
Deficiência de lipoproteína lipase familiar	Quilomícrons (I, V)	Atividade da lipoproteína lipase diminuída (R)	$1:10^6$	Xantomas eruptivos, pancreatite, dor abdominal, hepatoesplenomegalia, lipemia retiniana (infância)	Dieta hipolipídica
Deficiência de apoproteína CII familiar	Quilomícrons, VLDL (I, V)	Atividade da apoproteína CII diminuída (R)	$1:10^6$	Pancreatite, dor abdominal (infância ou idade adulta)	Dieta hipolipídica
Hiperlipoproteinemia familiar tipo 3	Quilomícrons remanescentes, IDL (III)	Apoproteína E disfuncional mais outros defeitos (R)	$1:10^4$	Xantomas palmares e tuberosos, aterosclerose prematura (idade adulta)	Correção de outros defeitos (p. ex., hipotireoidismo), genfibrozila ou clofibrato, ácido nicotínico
Hipercolesterolemia familiar	LDL (IIa, IIb)	Receptor LDL disfuncional (D)	1:500	Xantomas, arco corneano, xantelasma, aterosclerose prematura e grave (infância ou idade adulta)	Dieta com baixos teores de colesterol e gorduras saturadas, inibidor da HMG-CoA redutase, resinas ligantes de ácidos biliares
Hipertrigliceridemia familiar	VLDL (raramente quilomícrons) (IV, V)	Desconhecido; provavelmente múltiplos subtipos (D)	1:500	Obesidade, hiperglicemia, hiperinsulinemia, maior incidência de hipertensão e aterosclerose (puberdade)	Dieta com baixo teor de gorduras saturadas, correção dos fatores contribuintes, retirada do álcool e contraceptivos orais, ácido nicotínico, genfibrozila
Hiperlipidemia tipo lipoproteína múltipla	VLDL, LDL (IIa, IIb, IV)	Desconhecido; provavelmente múltiplos subtipos (D)	1:250	Aterosclerose prematura (idade adulta)	Dieta com baixo teor de gorduras saturadas, correção dos fatores contribuintes, retirada do álcool e contraceptivos orais, fármacos hipolipidemiantes
Hiperlipoproteinemia Lp(a)	Lipoproteína(a)	Diminuição da ligação ao receptor de LDL, diminuição da fibrinólise	Não determinado; ampla variação entre grupos étnicos	Maior incidência de aterosclerose (idade adulta)	Ácido nicotínico
Poligênica					
Hipercolesterolemia poligênica	LDL (IIa, IIb)	Desconhecido, mas inclui variações normais no metabolismo do colesterol	1:24	Maior incidência de aterosclerose (idade adulta)	Dieta com baixos teores de colesterol e gorduras saturadas, inibidor de HMG-CoA redutase, resinas ligadoras de ácidos biliares

*Entre parênteses indica-se o padrão eletroforético ou a expressão fenotípica da lipoproteinemia.
†Todas as doenças monogênicas são autossômicas.
D, Dominante; *HMG-CoA*, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; *IDL*, lipoproteína de densidade intermediária; *LDL*, lipoproteína de baixa densidade; *Lp(a)*, lipoproteína(a); *R*, recessivo; *VLDL*, lipoproteína de muito baixa densidade.

aterosclerose em pacientes sem defeitos metabólicos específicos do metabolismo lipídico.

Diretrizes de Tratamento do National Cholesterol Education Program

As diretrizes primárias do NCEP para o tratamento dos pacientes com hiperlipidemia são aumentar o exercício, diminuir o consumo de gorduras saturadas e colesterol na dieta e baixar os níveis elevados de colesterol LDL através de fármacos.[18] O diabetes também predispõe a um maior risco de doença coronariana e esses pacientes são beneficiados com o tratamento que utiliza fármacos hipolipidemiantes. Os pacientes com diabetes geralmente apresentam triglicerídeos elevados e colesterol HDL baixo, requerendo diferentes tipos de tratamento farmacológico. Os pacientes diabéticos que apresentam doença coronariana estão em risco ainda maior e precisam de tratamento mais específico e agressivo para diminuir o risco de mortalidade.

Atualmente, há também alerta para os numerosos casos de indivíduos nos Estados Unidos que possuem uma condição conhecida como *síndrome metabólica*, caracterizada por obesidade abdominal, glicemia de jejum elevada, colesterol HDL baixo, triglicerídeos plasmáticos elevados e pressão sanguínea elevada. Esses pacientes beneficiam-se com o aumento de exercícios, dieta modificada e tratamento das anormalidades lipídicas.

AGENTES TERAPÊUTICOS

O tratamento com fármacos que reduzem o colesterol plasmático é empregado para postergar ou reverter a progressão da aterosclerose e diminuir as taxas de mortalidade e morbidade das manifestações clínicas associadas a essa doença. Fortes evidências apoiam a ideia de que em vários casos é benéfico corrigir ou diminuir as concentrações plasmáticas de lipídios.[18,41] Esses fármacos são úteis no tratamento de diversas hiperlipidemias familiares e são recomendados para pacientes com hiperlipidemias de etiologia secundária que não podem ser corrigidas de outras maneiras. Os fármacos hipolipidemiantes são mais frequentemente administrados a pacientes com história de doença cardíaca isquêmica, na tentativa de evitar episódios fatais futuros de infarto do miocárdio.

O objetivo do tratamento é reduzir os níveis de lipídios o máximo possível, sem produzir transtornos metabólicos ou efeitos farmacológicos adversos.[38,42] Em geral, a mudança da dieta é a primeira medida terapêutica, juntamente com a correção de qualquer estado mórbido ou condição que contribua para a hiperlipidemia. Se o tratamento não farmacológico for insuficiente, a administração de fármacos deve ser ponderada, dependendo de alguns determinantes como idade, sexo, presença de doença vascular isquêmica e coexistência de outros fatores de risco. Entretanto, mesmo quando o tratamento farmacológico anti-hiperlipidemiante é instituído, permanece como base do tratamento o tratamento não farmacológico, que compreende redução de colesterol e ácidos graxos saturados da dieta, redução do peso, exercício e interrupção do tabagismo.

Os fármacos hipolipidemiantes considerados neste capítulo são os seguintes: (1) derivados do ácido fíbrico, incluindo o clofibrato e a genfibrozila; (2) ácido nicotínico; (3) os sequestradores de ácidos biliares colestiramina e colestipol; (4) inibidores da HMG-CoA redutase; (5) inibidores da absorção de colesterol; e (6) outros fármacos. Na Tabela 29-3 estão listados os efeitos dos principais fármacos sobre as várias classes de lipoproteínas.

A escolha do fármaco depende do perfil de lipoproteínas do paciente, da eficácia do fármaco no tratamento da anormalidade e da capacidade do paciente em tolerar o agente. O tratamento medicamentoso para reduzir as concentrações plasmáticas de LDL frequentemente começa com um inibidor da HMG-CoA redutase, um sequestrador de ácidos biliares ou com uma associação de ambos em doses reduzidas. O tratamento com múltiplos fármacos com agentes que atuam através de diferentes mecanismos é comum, caso o controle de LDL não seja atingido com um fármaco isolado.[31]

Derivados do Ácido Fíbrico

Um dos primeiros fármacos a ser aprovado para o tratamento da hiperlipidemia foi o clofibrato, um derivado do ácido fenoxi-isobutírico, também conhecido como *ácido fíbrico* (Fig. 29-3). A genfibrozila é mais seguro e eficaz do que o clofibrato; diversos fibratos de segunda geração (p. ex., fenofibrato) também são mais eficientes. Esses fármacos podem influenciar todas as lipoproteínas, mas são mais eficazes na hiperlipoproteinemia familiar tipo 3 e em pacientes com concentrações elevadas de VLDL. Os derivados de ácido fíbrico atuam como ligantes do fator de transcrição do DNA denominado receptor α ativado por proliferador de peroxissomo (*peroxisomal proliferator-activated receptor* α, PPARα),[17] modificando as taxas de síntese de enzimas específicas. Demonstrou-se que esses agentes aumentam significativamente a atividade da lipase lipoproteica extra-hepática, diminuem a síntese hepática de ácidos graxos e aumentam a oxidação de ácidos graxos hepáticos em mitocôndrias e peroxissomos.

As alterações no conteúdo de apoproteína contribuem para o aumento do catabolismo de VLDL e a remoção de partículas remanescentes. Em pacientes sem hipertrigliceridemia coexistente, a inibição da síntese de colesterol e o aumento na eliminação biliar de colesterol promovem redução do LDL. Entretanto, em pacientes com quantidades elevadas de VLDL, os fibratos frequentemente aumentam a concentração de LDL. Dos fibratos mais recentemente desenvolvidos, o fenofibrato, o bezafibrato e o ciprofibrato foram desenvolvidos na Europa; a genfibrozila e o fenofibrato estão aprovados para uso nos Estados Unidos. Estudos mais recentes indicaram que a genfibrozila é eficaz na redução de doença coronariana e acidente vascular cerebral por seu efeito de aumentar o HDL em pacientes que apresentam HDL baixo e triglicerídeos elevados.[39,40] A indução do proliferador de peroxissomo pelos fibratos levantou a possibilidade de risco aumentado de câncer, mas estudos mais recentes com genfibrozila não indicaram nenhum risco aumentado de morte por eventos não relacionados com a doença coronariana.[40] Os fibratos também aumentam os níveis sanguíneos de ureia e creatinina, indicando disfunção renal, mas a genfibrozila parece não provocar esse efeito adverso.[6]

Na maioria dos pacientes o tratamento com clofibrato não só reduz as concentrações plasmáticas elevadas de colesterol e triglicerídeos,[32,33] como demonstrou-se também diminuição da concentração plasmática de ácidos graxos livres.[30] O principal efeito sobre as lipoproteínas é a redução das concentrações plasmáticas de VLDL. No início da década de 1970, o clofibrato era o fármaco hipolipidemiante mais frequentemente prescrito. O fato de não se reduzir eventos cardíacos fatais e as complicações cardiovasculares, associado, em alguns estudos, ao aumento na estatística das taxas de mortalidade e morbidade por outras doenças (p. ex., colelitíase e carcinoma gastrointestinal),[1] limitou o uso de clofibrato para pacientes com hiperlipoproteinemia grave intolerantes ou não responsivos à genfibrozila. Os poucos frequentes efeitos adversos do tratamento com clofibrato são náusea, diarreia, câimbras musculares e mialgia; em raros casos pode haver dor torácica e arritmias cardíacas. O clofibrato potencializa os efeitos dos anticoagulantes cumarínicos, em parte por deslocá-los de seus

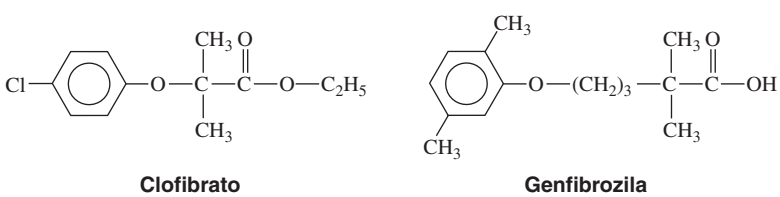


FIGURA **29-3** Fórmula estrutural dos derivados do ácido fíbrico, clofibrato e genfibrozila.

TABELA **29-3**

Propriedades dos Fármacos Hipolipidemiantes

	CONCENTRAÇÕES DE LIPOPROTEÍNAS	COLESTEROL PLASMÁTICO	TRIGLICERÍDEOS PLASMÁTICOS	TOXICIDADE	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Clofibrato	↓VLDL, ↓IDL	↓	↓	Náusea, diarreia, miosite, provas de função hepática anormais, *rash* cutâneo, ectopia ventricular, incidência aumentada de morte não cardíaca	Aumento do efeito dos anticoagulantes cumarínicos
Genfibrozila	↓VLDL, ↓IDL, ↑HDL	↓	↓	Dor abdominal, dor epigástrica, diarreia, náusea, vômito, flatulência, *rash*, cefaleia, vertigem, anemia, eosinofilia, leucopenia	Aumento do efeito dos anticoagulantes cumarínicos, miopatia com inibidores da HMG-CoA redutase
Ácido nicotínico	↓Quilomícrons, ↓VLDL, ↓IDL, ↓LDL, ↑HDL	↓	↓	Rubores, prurido, náusea, diarreia, intolerância à glicose, hiperuricemia, hepatotoxicidade	Miopatia, rabdomiólise, insuficiência renal com inibidores da HMG-CoA redutase
Colestiramina, Colestipol	↑VLDL (transitório), ↓LDL	↓	Podem aumentar moderadamente em alguns pacientes	Constipação, náusea, dores abdominais, flatulência, calcificação do trato biliar, esteatorreia, acidose hiperclorêmica	Redução da absorção de tiazídicos, tetraciclina, fenobarbital, tiroxina, digitálicos, anticoagulantes cumarínicos
Inibidores da HMG-CoA redutase	↓IDL, ↓LDL, ↑HDL	↓	↓	Cefaleia, flatulência, dores abdominais, diarreia, *rash*, aumento da atividade da creatina quinase e de outras enzimas, miopatia	Aumento do efeito dos anticoagulantes cumarínicos, miopatia, rabdomiólise, insuficiência renal com ácido nicotínico, genfibrozila, eritromicina, ciclosporina
Ezetimiba	↓LDL, ↓HDL	↓	↓	Cefaleia, sinusite, faringite	A colestiramina liga-se à ezetimiba e diminui sua biodisponibilidade; não altera a biodisponibilidade de digitálicos ou anticoagulantes cumarínicos

↓, Diminui; ↑, aumenta.
HDL, lipoproteínas de alta densidade; *HMG-CoA*, 3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A; *IDL*, lipoproteínas de densidade intermediária; *LDL*, lipoproteínas de baixa densidade; *VLDL*, lipoproteínas de muito baixa densidade.

locais de ligação a proteínas, mas principalmente porque os fibratos interferem na síntese de fatores de coagulação (fibrinogênio e fator VII).

A genfibrozila é quimicamente distinta de outros fibratos porque ele possui uma ponte de propileno entre as extremidades fenóxi e isobutirato da molécula (Fig. 29-3). Foi demonstrado que o fármaco diminui as concentrações sanguíneas de triglicerídeos, colesterol, VLDL, IDL e, algumas vezes, de LDL. Ele também tende a aumentar as concentrações do HDL com mais confiabilidade do que o clofibrato. Diferentemente do clofibrato, demonstrou-se que a genfibrozila diminui em 34% a incidência de infartos do miocárdio em cinco anos.[16] Os principais efeitos adversos da genfibrozila incluem dor abdominal, diarreia, náusea e vômito; os menos frequentes são cefaleia, vertigem, anemia, *rash*, eosinofilia e leucopenia. Assim como o clofibrato, a genfibrozila aumenta o efeito dos anticoagulantes orais e pode causar colelitíase. Houve relato de lesão muscular levando à rabdomiólise e mioglobinúria pelo uso de genfibrozila associada a um inibidor de HMG-CoA redutase.

O fenofibrato é o primeiro da segunda geração de derivados de ácido fíbrico a ser testado nos Estados Unidos. Embora esse fármaco estivesse disponível na Europa desde o início da década de 1980, ele não foi avaliado em um extenso ensaio de prevenção, como realizado com o clofibrato e a genfibrozila. Não obstante, as características farmacológicas básicas do fenofibrato são similares às dos agentes anteriores. Uma vantagem potencial dos fármacos da segunda geração é sua maior capacidade de diminuir as concentrações do LDL. Os efeitos adversos incluem os distúrbios gastrointestinais comuns a todos os fibratos e o potencial para causar colelitíase.

Ácido Nicotínico

O ácido nicotínico, também conhecido como *niacina*, foi reconhecido desde o final da década de 1930 como um membro do complexo vitamina B, cuja deficiência resulta na doença pelagra. Em 1955, relatou-se que doses de ácido nicotínico superiores a 1 g (*i.e.*, >50 vezes o limite diário recomendado de niacina como vitamina) reduz as concentrações plasmáticas de colesterol,[2] e subsequente-

mente diminui as concentrações de triglicerídeos.[9] A função da niacina no organismo, após conversão para nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADP), é atuar como importante cofator enzimático. A ação da niacina como fármaco hipolipidemiante não está relacionada com a sua função como vitamina. A nicotinamida, que é intercambiável com o ácido nicotínico na qualidade de vitamina B_3, não possui efeito sobre os lipídios plasmáticos e não deve ser usada.

O ácido nicotínico é usado com mais frequência para redução de VLDL e LDL, ao mesmo tempo em que aumenta os níveis de HDL, e tem sido utilizado isoladamente ou em associação a outros fármacos hipolipidemiantes. Seu mecanismo de ação parece envolver inibição da síntese de VLDL através da inibição da lipólise do tecido adiposo e inibição da subsequente distribuição de ácidos graxos para o fígado a fim de produzir triglicerídeos para empacotamento nas partículas de VLDL.[19] O aumento na depuração de VLDL também pode ter relevância no mecanismo por causa da elevação da atividade da lipoproteína lipase. O ácido nicotínico detém o mais amplo espectro de atividade entre os agentes hipolipidemiantes, e é potencialmente útil na maioria das formas de hiperlipidemia.

A principal desvantagem do ácido nicotínico, a qual afeta 50% ou mais da população de pacientes, é sua tendência de produzir efeitos adversos suficientes para comprometer a aceitação do paciente ou forçar a suspensão da terapia. Os efeitos adversos comuns incluem rubor cutâneo, pruridos e desconforto gastrointestinal. Outro efeito adverso que ocorre em alguns pacientes diabéticos é aumento da resistência à insulina e hiperglicemia. Se o tratamento é instituído lentamente, com doses gradualmente crescentes, ocorre tolerância aos rubores cutâneos e a terapia pode ser mantida. A administração preemptiva de aspirina ou ibuprofeno melhora o rubor dependente de prostaglandina. A interrupção do ácido nicotínico é mais frequentemente imposta em função dos distúrbios gástricos. Outros efeitos adversos incluem hiperuricemia, diminuição da tolerância à glicose e provas de função hepática anormais. As preparações de liberação prolongada de ácido nicotínico comercializadas nos últimos anos tornaram esse fármaco mais tolerável para muitos pacientes, mas não eliminaram os rubores em todos eles.

O ácido nicotínico é absorvido rapidamente, e em geral alcança o pico de concentração plasmática em menos de uma hora. A curta meia-vida deve-se principalmente à rápida eliminação do ácido nicotínico não metabolizado pelos rins; isso leva à necessidade de administrações frequentes do fármaco, geralmente três vezes ao dia junto às refeições. Em virtude da frequente baixa tolerância, as doses são iniciadas com 100 mg três vezes ao dia e são gradativamente aumentadas em intervalos de 100 mg até alcançar a dose de 1 a 1,5 g. A dose terapêutica usual é de 2 a 6 g/dia. Os comprimidos de liberação prolongada são administrados uma vez por dia, à noite, e podem ser iniciados em dose mais alta. Demonstrou-se que essas preparações apresentam menos incidência de efeitos adversos, mesmo em pacientes com diabetes.

Sequestradores de Ácidos Biliares

Os sequestradores de ácidos biliares são resinas de troca aniônica não absorvíveis que se ligam aos ácidos biliares na luz intestinal, impedem sua reabsorção e, assim, promovem sua eliminação nas fezes. O ciclo entero-hepático do colesterol é acentuadamente reduzido por esse mecanismo, que bloqueia a reabsorção dos ácidos biliares no jejuno e no íleo, 95% dos quais são normalmente reabsorvidos, e aumenta em 10 vezes a taxa de eliminação do ácido biliar. Os ácidos biliares são sintetizados no fígado a partir do colesterol pela 7α-hidroxilase, que é regulada através de *feedback* negativo pelos ácidos biliares. Dessa forma, a conversão de colesterol hepático para ácidos biliares é acelerada e as concentrações plasmáticas de colesterol e LDL se reduzem. As concentrações de LDL também são reduzidas por esses fármacos por causa da ativação dos receptores de LDL e da captação hepática, enquanto a concentração de VLDL pode permanecer inalterada ou aumentar.[26] Essas resinas não têm efeito em pacientes com hipercolesterolemia familiar homozigótica que não têm receptores de LDL funcionais.

A colestiramina e o colestipol são os dois fármacos clinicamente disponíveis nessa categoria (Fig. 29-4). Trata-se de resinas muito grandes que são insolúveis em água. A resina seca é misturada com um líquido (p. ex., um suco de fruta) e ingerida como uma pasta. O ácido biliar liga-se à resina à medida que o Cl^- é liberado da mesma e o Cl^- liberado é absorvido, mas a própria resina não é absorvida. Como a resina não é absorvida, sua margem de segurança é alta com relativa ausência de efeitos adversos graves. Entretanto, os efeitos adversos de desconforto gastrointestinal (náusea, vômito, distensão abdominal e constipação) limitam o uso desses fármacos. O gosto desagradável aumenta o problema da adesão dos pacientes a esses fármacos. Como a colestiramina e o sal cloridrato do colestipol clinicamente trocam o Cl^- por outros ânions, pode desenvolver-se acidose hiperclorêmica com administração de doses altas em pacientes de porte físico pequeno. Ambas as resinas diminuem a absorção e o efeito terapêutico de outros fármacos, como varfarina, tiroxina, digitálicos, propranolol e tiazídicos. Tal interação pode ser parcialmente superada planejando adequadamente os horários das tomadas.

As resinas ligadoras de ácidos biliares são usadas isoladamente ou em associação ao ácido nicotínico e inibidores da síntese do colesterol. A colestiramina foi usada no Lipid Research Clinics Program Primary Prevention Trial.[27] Neste ensaio de quase 4.000 homens saudáveis com hipercolesterolemia, houve diminuição de 20% do colesterol LDL com a resina e redução de 24% em mortes por infarto do miocárdio.

O sequestrador de ácido biliar mais recente a ser aprovado para uso nos Estados Unidos é o cloridrato de colesevelam, que está disponível na forma de comprimidos. Constatou-se que o colesevelam diminui o colesterol LDL tão eficientemente quanto a colestiramina,[11] e ainda apresentou menos risco de interação com outros fármacos (p. ex., varfarina) por causa da adsorção.[12] Também há um pouco menos de efeitos adversos gastrointestinais e, por causa da formulação em comprimidos, a adesão dos pacientes ao tratamento é maior.

Inibidores da 3-Hidroxi-3-Metilglutaril—Coenzima A Redutase

O desenvolvimento de fármacos que inibem especificamente a biossíntese do colesterol foi o evento mais importante do desenvolvimento de fármacos hipolipidemiantes. Essa classe de fármacos, denominada *estatinas*, atualmente compreende lovastatina, pravastatina, sinvastatina, fluvastatina, cerivastatina, atorvastatina e rosuvastatina. Esses agentes assemelham-se estruturalmente a um intermediário da reação da HMG-CoA redutase (Fig. 29-5) e são potentes antagonistas competitivos da ligação da HMG-

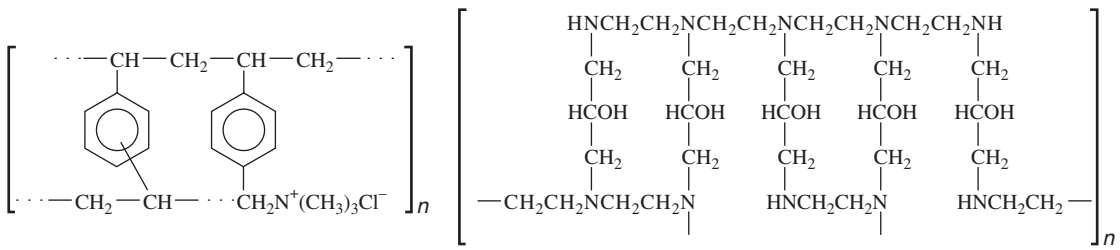


FIGURA **29-4** Fórmula estrutural dos sequestradores de ácidos biliares, colestiramina e colestipol.

CoA.[20] (A lovastatina e a sinvastatina são na realidade pró-fármacos que requerem clivagem do seu anel lactona para se tornarem ativos). Após numerosos estudos clínicos, atualmente está claro que esses fármacos são os mais bem tolerados e mais eficazes fármacos para redução do colesterol LDL e para redução de acidente vascular cerebral, doença coronariana e mortalidade em geral. Além da redução do colesterol LDL, alguns estudos mostraram que as estatinas também são benéficas na redução de triglicerídeos. Os poucos estudos que foram conduzidos em pacientes com colesterol HDL baixo indicaram que algumas estatinas são eficazes no aumento do colesterol HDL.

O efeito anti-hiperlipidêmico dessa classe de fármacos depende da inibição da HMG-CoA redutase hepática, que é a enzima limitante de velocidade na via da síntese do colesterol. A depleção subsequente do colesterol intracelular tem dois efeitos: (1) liberação da inibição por esteróis da transcrição dos genes da HMG-CoA redutase e da HMG-CoA, acarretando aumento da síntese dessas duas enzimas, porém a presença contínua do fármaco mantém a síntese do colesterol inibida em todos os tecidos; e (2) estímulo da síntese de receptores de LDL hepáticos, provocando aumento da captação hepática de LDL e IDL. O resultado líquido dessas alterações é redução das concentrações de LDL e IDL, diminuição correlacionada das concentrações de colesterol-lipoproteína e triglicerídeos e discreto aumento das concentrações de HDL.[5]

Os inibidores da HMG-CoA redutase são os fármacos hipolipidemiantes mais frequentemente prescritos, e são indicados para o tratamento de hipercolesterolemia causada por concentrações elevadas de LDL em pacientes que não responderam a medidas dietéticas ou outras. As estatinas também podem ser benéficas na redução dos níveis de LDL em pacientes com hiperlipidemia combinada (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia). São ineficazes naqueles raros pacientes com hipercolesterolemia familiar que são homozigotos para ausência do gene que codifica o receptor de LDL. Estudos mais recentes sugeriram que algumas estatinas (não todas) podem produzir outros efeitos benéficos além de diminuir o colesterol LDL, como diminuição da inflamação em consequência da modulação das reações de isoprenilação, estimulação da síntese de óxido nítrico, redução dos níveis de proteína C reativa e efeitos antioxidantes.

Os efeitos adversos dos inibidores da HMG-CoA redutase incluem mialgias, vista embaçada, constipação, diarreia, gases, azia, gastralgia, vertigens, cefaleias, náuseas, *rash* cutâneo, impotência e insônia. A incidência varia entre os diferentes agentes, sendo a vista embaçada mais frequente com lovastatina e pravastatina, e a impotência e a insônia mais frequentes com o uso de lovastatina. Os inibidores da HMG-CoA redutase aumentam o efeito anticoagulante da varfarina. A lovastatina foi relacionada com miopatia grave (rabdomiólise) quando administrada em combinação com eritromicina, ciclosporina, genfibrozila ou ácido nicotínico. Verificou-se também que outros inibidores da HMG-CoA redutase produziram rabdomiólise em uma pequena porcentagem de pacientes, mas o risco aumenta com doses mais altas, em pacientes idosos, ou em associação a outros fármacos. A cerivastatina foi retirada do mercado pelo seu fabricante por causa da rabdomiólise. Isso sugeriu que certas estatinas podem causar rabdomiólise por induzir autofagia em células musculares.[3] Outro efeito adverso das estatinas que pode ser importante em alguns pacientes é o potencial para redução dos níveis de ubiquinona.[29] Não foi estabelecida a segurança das estatinas durante a gravidez e a lactação; assim, mulheres grávidas ou lactantes devem evitar esses fármacos.[25,41]

Inibidores da Absorção do Colesterol

A classe mais recente de fármacos hipolipidemiantes a ser desenvolvida e aprovada para uso são os inibidores da absorção do colesterol.[13] Esses agentes inibem a absorção do colesterol pelo epitélio intestinal. O colesterol da dieta é normalmente absorvido no jejuno a partir de micelas de ácidos biliares pelos enterócitos, nos quais o colesterol é imediatamente convertido a ésteres de colesterol para formação dos quilomícrons. A absorção do colesterol é mediada por transportadores específicos presentes nas microvilosidades dessas células.[21] O inibidor da absorção do colesterol ezetimiba impediu a elevação no colesterol plasmático em um estudo no qual a alimentação com dietas ricas em colesterol aumentou o colesterol plasmático do grupo controle.[45] Em ensaios humanos, esse composto em doses de 1 mg também reduziu o colesterol plasmático de maneira dependente da concentração.[8]

Além desses agentes, estão atualmente em fase de desenvolvimento como fármacos hipolipidemiantes os inibidores da absorção de ácidos biliares pelo epitélio intestinal e inibidores da acil-CoA colesterol acil transferase (a enzima que produz ésteres de colesterol).[8] A combinação de ezetimiba com inibidores da HMG-CoA redutase produz um controle da hiperlipidemia ainda maior do que seria possível com quaisquer dos dois fármacos usados em monoterapia. Uma vantagem da ezetimiba sobre os sequestradores de ácidos biliares é que, apesar de inibir a absorção do colesterol, ela não inibe a absorção de triacilgliceróis, ácidos biliares, ácidos graxos, fármacos ou vitaminas lipossolúveis pelo intestino delgado.

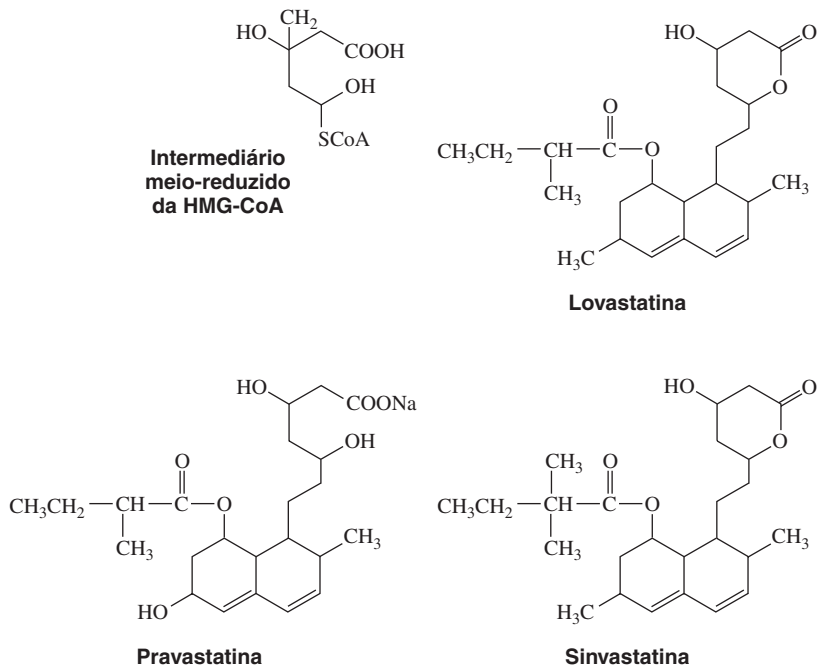


FIGURA **29-5** Fórmula estrutural da 3-hidroxi-3-metilglutaril – coenzima A (*HMG-CoA*), um intermediário meio-reduzido, e alguns inibidores da HMG-CoA redutase.

Outros Agentes

Alguns agentes com atividade anti-hiperlipidemiante moderada podem ser úteis para pacientes específicos. Tais agentes compreendem ácidos graxos poli-insaturados de cadeia muito longa encontrados no óleo de peixe, a neomicina e o β-sitosterol. Outros, representados pela dextrotiroxina, conquanto possam diminuir as concentrações de colesterol, não fornecem qualquer benefício terapêutico para o paciente.

Óleos de peixe

Existem evidências para apoiar o envolvimento de óleos de peixe poli-insaturados na diminuição das concentrações plasmáticas de lipídios.[22,37] Especificamente, o ácido eicosapentaenoico e o ácido docosaexaenoico são ácidos graxos poli-insaturados (AGPI) ômega-3 identificados, seja consumidos como constituintes da dieta ou como suplementos purificados. O mecanismo de ação desses fármacos é incerto. Algumas preparações comerciais contêm antioxidantes, como a vitamina E, em concentrações variadas. As ações dos antioxidantes e seus efeitos sobre a ação do óleo de peixe não estão definidos.

Demonstrou-se que o aumento dos AGPIs ômega-3 na dieta aumenta sua concentração nos fosfolipídeos das plaquetas. Esse aumento permite sua competição com o ácido araquidônico pela ciclo-oxigenase na cascata que normalmente produz prostaglandinas (PGs), tromboxanas e prostaciclinas.[22] As PGs derivadas dos AGPI ômega-3 possuem efeitos biológicos diferentes das PGs derivadas do ácido araquidônico; admite-se que essa alteração na síntese de PGs acarrete redução da agregação plaquetária e aumento no tempo de sangramento.[14,24] Em particular, o ácido eicosapentaenoico pode ser convertido em prostaglandina I_3, que é um agente antiagregante.[24]

Embora os resultados possam variar, existem algumas evidências mostrando que os óleos de peixe podem causar discretas diminuições nas concentrações plasmáticas de colesterol, triglicerídeos, LDL e VLDL, e certo aumento do HDL. Entretanto, antes que esses fármacos possam ser recomendados para uso geral na hiperlipidemia ou para reduzir o risco de doença coronariana, são necessários estudos em longo prazo para estabelecer sua segurança e eficácia, com ênfase especial para os contaminantes que podem estar presentes em algumas preparações.[23]

Substâncias com atividade tireoidiana

Ensaios iniciais realizados em animais indicaram que os dextroisômeros da tiroxina e liotironina (tri-iodotironina) diminuem os lipídios plasmáticos sem aumentar o consumo de oxigênio, efeito que poderia ser útil no tratamento de hiperlipidemias.[34] Entretanto, tais substâncias aumentam a incidência de *angina pectoris* e a mortalidade nos pacientes com doença coronariana.[10] Esses achados restringem o seu uso como fármacos redutores de lipídios e indicam que em cardiopatas devem ser empregados com extrema cautela, ou mesmo não ser usados.

Inibidores da proteína de transferência de colesterol esterificado

Atualmente, investigações clínicas estão em andamento para pesquisar os efeitos dos fármacos que inibem a proteína de transferência de colesterol esterificado (*cholesteryl esther transfer protein*, CETP). A CETP é uma proteína sintetizada no fígado que transfere ésteres de colesterol das partículas de HDL circulantes para as partículas de LDL e VLDL circulantes. Tanto em animais como em seres humanos, a inibição da CETP causa aumento do colesterol HDL. Os ensaios de fase III de um desses fármacos foram suspensos por causa da mortalidade significativamente maior em um grupo de tratamento de alto risco, porém esse efeito adverso pode não estar relacionado com a inibição do CETP por aquele fármaco. Ademais, outros agentes da mesma classe podem não ter o mesmo efeito adverso.[4,15]

TRATAMENTO COM COMBINAÇÕES DE FÁRMACOS

Os fármacos hipolipidemiantes de diferentes categorias são usados em associação por três razões. Primeira, o tratamento com fármacos associados pode resultar em maior redução dos níveis de lipídios do que a atingida por tratamento com apenas um fármaco. Segunda, como afirmado anteriormente, alguns fármacos podem elevar certas concentrações de lipídios; assim, o tratamento associado a um fármaco de outra categoria pode ser usado para superar esse efeito indesejado. Terceira, o uso do tratamento com fármacos associados pode permitir doses menores dos fármacos a serem administrados do que no tratamento com um único fármaco, diminuindo os possíveis efeitos adversos. Exemplos de tratamentos com múltiplos fármacos de valor comprovado incluem a associação de um sequestrador de ácidos biliares (colestiramina ou colestipol) ao ácido nicotínico ou a um inibidor da HMG-CoA redutase.[6] Outras associações de fármacos que demonstraram ser úteis incluem um sequestrador de ácidos biliares com um fibrato, e também a associação de uma resina ao ácido nicotínico e a um inibidor de HMG-CoA redutase. O colesevelam mais um inibidor de HMG-CoA redutase também podem ser uma associação benéfica. O mais recente tratamento que emprega fármacos associados é o uso de um inibidor de absorção do colesterol com um inibidor da HMG-CoA redutase. A associação de ezetimiba à atorvastatina atingiu 50% de redução no colesterol LDL empregando doses baixas (10 mg) de cada agente. Esse resultado foi aproximadamente igual ao efeito de 80 mg de atorvastatina isoladamente.

FÁRMACOS HIPOLIPIDEMIANTES

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Atorvastatina	Citalor, Lipitor
Colestiramina	Questran Light
Clofibrato*	—
Colesevelam*	—
Colestipol*	—
Ezetimiba	Ezetrol, Zetia
Fenofibrato	Lipanon, Lipidil
Óleos de peixe (AGPIs ω-3)	Omegaven
Fluvastatina	Fluvastat, Lescol
Genfibrozila	Lopid
Lovastatina	Lovastatina (medicamento genérico)
Ácido nicotínico (niacina)	Acinic, Metri
Pravastatina	Lenitral, Pravacol
Rosuvastatina	Crestor, Vivacor
Sinvastatina	Clinfar, Sinvastacor, Zocor, outros

AGPIs, ácidos graxos poli-insaturados.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A co-operative trial in the primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate. Report from the Committee of Principal Investigators. *Br Heart J* 40:1069-1118, 1978.
2. Altschul R, Hoffer A, Stephen JD: Influence of nicotinic acid on serum cholesterol in man. *Arch Biochem Biophys* 54:558-559, 1955.
3. Araki M, Motojima K: Hydrophobic statins induce autophagy in cultured human rhabdomyosarcoma cells. *Biochem Biophys Res Commun* 367:462-467, 2008.
4. Barter PJ, Caulfield M, Eriksson M, et al; ILLUMINATE Investigators: Effects of torcetrapib in patients at high risk for coronary events. *N Engl J Med* 357:2109-2122, 2007.
5. Bilheimer DW, Grundy SM, Brown MS, et al: Mevinolin and colestipol stimulate receptor-mediated clearance of low density lipoprotein from plasma in familial hypercholesterolemia heterozygotes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 80:4124-4128, 1983.

6. Broeders N, Knoop C, Antoine M, et al: Fibrate-induced increase in blood urea and creatine: is gemfibrozil the only innocuous agent? *Nephrol Dial Transplant* 15:1993-1999, 2000.
7. Brown MS, Goldstein JL: Lipoprotein receptors in the liver: control signals for plasma cholesterol traffic. *J Clin Invest* 72:743-747, 1983.
8. Brown WV: Novel approaches to lipid lowering: what is on the horizon? *Am J Cardiol* 87(Suppl):23B-27B, 2001.
9. Carlson LA, Orö L, Adostman J: Effect of nicotinic acid on plasma lipids in patients with hyperlipoproteinemia during the first week of treatment. *J Atheroscler Res* 8:667-677, 1968.
10. Castelli WP, Garrison RJ, Wilson PW, et al: Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham study. *JAMA* 256:2835-2838, 1986.
11. Davidson MH, Dillon MA, Gordon B, et al: Colesevelam hydrochloride (Cholestagel): a new, potent bile acid sequestrant associated with a low incidence of gastrointestinal side effects. *Arch Intern Med* 159:1893-1900, 1999.
12. Donovan JM, Stypinski D, Stiles MR, et al: Drug interactions with colesevelam hydrochloride, a novel, potent lipid-lowering agent. *Cardiovasc Drugs Ther* 14:681-690, 2000.
13. Dujovne CA, Bays H, Davidson MH, et al: Reduction of LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia by SCH 48461: results of a multicenter dose-ranging study. *J Clin Pharmacol* 41:70-78, 2001.
14. Dyerberg J, Bang HO: A hypothesis on the development of acute myocardial infarction in Greenlanders. *Scand J Clin Lab Invest* 42(Suppl 161):7-13, 1982.
15. El Harchaoui K, van der Steeg WA, Stroes ES, et al: The role of CETP inhibition in dyslipidemia. *Curr Atheroscler Rep* 9:125-133, 2007.
16. Frick MH, Elo A, Haapa K, et al: Helsinki Heart Study: primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia: safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Engl J Med* 317:1237-1245, 1987.
17. Fruchart JC, Staels B, Duriez P: The role of fibric acids in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 3:83-92, 2001.
18. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al: Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 110:227-239, 2004.
19. Grundy SM, Mok HY, Zech L, et al: Influence of nicotinic acid on metabolism of cholesterol and triglycerides in man. *J Lipid Res* 22:24-36, 1981.
20. Gullestad L, Oie E, Ueland T, et al: The role of statins in heart failure. *Fundam Clin Pharmacol* 21(Suppl 2):35-40, 2007.
21. Hernandez M, Montenegro J, Steiner M, et al: Intestinal absorption of cholesterol is mediated by a saturable, inhibitable transporter. *Biochem Biophys Acta* 1486:232-242, 2000.
22. Herold PM, Kinsella JE: Fish oil consumption and decreased risk of cardiovascular disease: a comparison of findings from animal and human feeding trials. *Am J Clin Nutr* 43:566-598, 1986.
23. Hughes A, Rogers MJ, Idris AI, et al: A comparison between the effects of hydrophobic and hydrophilic statins on osteoclast function in vitro and ovariectomy-induced bone loss in vivo. *Calcif Tissue Int* 81:403-413, 2007.
24. Jorgensen KA, Dyerberg J: Platelets and atherosclerosis. *Adv Nutr Res* 5:57-75, 1983.
25. Kazmin A, Garcia-Bournissen F, Koren G: Risks of statin use during pregnancy: a systematic review. *J Obstet Gynaecol Can* 29:906-908, 2007.
26. Levy RI, Frederickson DS, Shulman R, et al: Dietary and drug treatment of primary hyperlipoproteinemia. *Ann Intern Med* 77:267-294, 1972.
27. Lipid Research Clinics Program: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 251:351-364, 1984.
28. Ma B, Clarke SA, Brooks RA, et al: The effect of simvastatin on bone formation and ceramic resorption in a peri-implant defect model. *Acta Biomater* 4:149-155, 2008.
29. Mabuchi H, Haba T, Tatami R, et al: Effects of an inhibitor of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase on serum lipoproteins and ubiquinone-10 levels in patients with familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 305:478-482, 1981.
30. Macmillan DC, Oliver MF, Simpson JD, et al: Effect of ethylchlorophenoxyisobutyrate on weight, plasma volume, total body water, and free fatty acids. *Lancet* 2:924-926, 1965.
31. Oberman A, Kreisberg RA, Henkin Y: Principles and management of lipid disorders: a primary care approach, Baltimore, 1992, Williams & Wilkins.
32. Oliver MF: Current therapeutics. CXCV. "Atromid-S" and "Atromid." *Practitioner* 192:424-430, 1964.
33. Oliver MF: Further observations on the effects of Atromid and of ethyl chlorophenoxyisobutyrate on serum lipid levels. *J Atheroscler Res* 3:427-444, 1963.
34. Oliver MF, Boyd GS: Reduction of serum-cholesterol by dextro-thyroxine in men with coronary heart disease. *Lancet* 1:783-785, 1961.
35. Oster KA: Evaluation of serum cholesterol reduction and xanthine oxidase inhibition in the treatment of atherosclerosis. *Recent Adv Stud Cardiac Structure Metab* 3:73-80, 1973.
36. Packard CJ, Shepherd J: The hepatobiliary axis and lipoprotein metabolism: effects of bile acid sequestrants and ileal bypass surgery. *J Lipid Res* 23:1081-1098, 1982.
37. Phillipson BE, Rothrock DW, Connor WE, et al: Reduction of plasma lipids, lipoproteins, and apoproteins by dietary fish oils in patients with hypertriglyceridemia. *N Engl J Med* 312:1210-1216, 1985.
38. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. The expert panel. *Arch Intern Med* 148:36-69, 1988.
39. Robins SJ, Collins D, Wittes JT, et al: Relation of gemfibrozil treatment and lipid levels with major coronary events: VA-HIT: a randomized controlled trial. *JAMA* 285:1585-1591, 2001.
40. Rubins HB, Robins SJ, Collins D, et al: Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group. *N Engl J Med* 341:410-418, 1999.
41. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group: Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 344:1383-1389, 1994.
42. Stamler J, Wentworth D, Neaton JD: Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT). *JAMA* 256:2823-2828, 1986.
43. Stein EA: Lipids, lipoproteins, and apolipoproteins. In Tietz NW, editor: *Textbook of clinical chemistry*, Philadelphia, 1986, Saunders.
44. Superko HR, Krauss RM: Coronary artery disease regression: convincing evidence for the benefit of aggressive lipoprotein management. *Circulation* 90:1056-1069, 1994.
45. VanHeek M, Compton DS, Davis HR: The cholesterol absorption inhibitor, ezetimibe, decreases diet-induced hypercholesterolemia in monkeys. *Eur J Pharmacol* 415:79-84, 2001.

BIBLIOGRAFIA

Mahley RW, Bersot TP: Drug therapy for hypercholesterolemia and dyslipidemia. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.

Malloy MJ, Kane JP: Agents used in hyperlipidemia. In Katzung BG, editor: *Basic and clinical pharmacology*, ed 10, New York, 2007, McGraw-Hill.

O'Regan C, Wu P, Arora P, et al: Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients, *Am J Med* 121:24-33, 2008.

Paoletti R, Bolego C, Cignarella A: Lipid and non-lipid effects of statins, *Handb Exp Pharmacol* 170:365-388, 2005.

Schwartz GG: Lipid management after acute coronary syndrome, *Curr Opin Lipidol* 18:626-632, 2007.

Tenenbaum A, Fisman EZ, Motro M, et al: Atherogenic dyslipidemia in metabolic syndrome and type 2 diabetes: therapeutic options beyond statins, *Cardiovasc Diabetol* 5:20, 2006.

Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report, *Circulation* 106:3143-3421, 2002.

USP dispensing information (USPDI). Drug information for the health care professional, vol 1, ed 24, Greenwich Village, CO, 2004, Thomson MICROMEDEX.

CAPÍTULO 30

Fármacos Antianêmicos e Estimulantes do Sistema Hematopoético

BARTON S. JOHNSON

A hematopoese é o intricado sistema de crescimento e diferenciação de células-tronco imaturas pluripotentes/multipotentes em todos os elementos do sangue (Fig. 30-1). Essas células-tronco, derivadas embriologicamente do fígado, e posteriormente da medula óssea,[33] no início do desenvolvimento dividem-se em precursores mieloides e linfoides. Os precursores mieloides diferenciam-se em eritrócitos, megacariócitos (os quais dão origem aos trombócitos [plaquetas]), neutrófilos e monócitos. Os precursores linfoides dão origem aos linfócitos T e B, às células *natural killers* e todos os seus respectivos subtipos. A formação dos eosinófilos e basófilos pertence à linhagem mieloide, mas parece evoluir dos precursores mieloides comuns.[26] A medula óssea com função hematopoética ativa permanece com a mesma massa celular por toda a vida, e apesar de ser encontrada em praticamente todos os ossos até a adolescência, após aproximadamente os 20 anos de idade ela fica restrita a vértebras, esterno, arcos costais, pelve, escápula, partes do crânio e extremidades epifisárias dos ossos longos.

A hematopoese é um processo dinâmico e contínuo porque as células sanguíneas maduras têm um período de vida limitado, e variável de acordo com o estado de saúde do organismo. Em função desta complexidade, ampla ocorrência e alto grau de atividade celular, o sistema hematopoético é um dos primeiros a sinalizar a presença de uma doença sistêmica subjacente. Este capítulo discute as intervenções farmacológicas atualmente disponíveis para corrigir alterações na função da medula óssea. Serão discutidas em detalhes morbidades como anemia, trombocitopenia[i], neutropenia e depleção de volume, bem como novas técnicas terapêuticas que envolvem o sistema hematopoético.

ANEMIA

A anemia compreende um grupo multifatorial de doenças com um amplo espectro de causas subjacentes. Desta forma, *anemia* é um termo genérico para indicar somente que a concentração de hemoglobina no sangue total encontra-se abaixo do valor normal. Não se trata propriamente de uma doença, mas um sinal da presença de uma patologia subjacente. Quando se discute anemia, é imprescindível diagnosticar sua natureza e sua causa. Há três grupos gerais de doenças que causam anemia: (1) doenças que causam perda sanguínea, (2) doenças que alteram a produção de hemácias e (3) doenças que aumentam a destruição endógena de eritrócitos.

A perda de sangue pode ocorrer tanto de forma aguda, como em hemorragias por traumatismos ou cirurgias, ou de forma crônica, como a que ocorre com o sangramento menstrual excessivo ou sangramento oculto de varizes de esôfago ou úlceras gástricas e duodenais. Distúrbios na produção de hemácias estão associados a deficiências nutricionais, situações que deprimem a produção de eritrócitos (como a anemia aplásica e certas medicações antirretrovirais) e doenças mielotísicas (substituição da medula óssea). Por fim, a anemia pode ser causada por aumentada destruição de hemácias, tais como na anemia falciforme, talassemias, reações hemolíticas autoimunes e doenças genéticas como a deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase.

Quando suspeitamos que um paciente seja portador de anemia, os primeiros exames a considerar são o hematócrito e a contagem de eritrócitos. Esses dois testes avaliam se a relação produção/perda das hemácias está dentro do normal. O hematócrito é definido como a razão entre as hemácias e o volume de sangue total. É expresso em unidades de porcentagem e determinado pela comparação entre o volume celular sedimentado (composto basicamente por eritrócitos) e o volume total do sangue após centrifugação. Os valores normais para mulheres estão entre 36% e 45% e, para homens, entre 38% e 50%. Nos pacientes anêmicos o hematócrito está reduzido, muitas vezes por volta dos 20 anos de idade e, em casos graves, na faixa dos 13 aos 19 ou até menos. De maneira inversa, o hematócrito pode aumentar (o que é chamado de *policitemia vera* se em níveis moderados, e *eritroleucemia* em quadros graves) em pacientes com doenças pulmonares e cardíacas crônicas, determinadas neoplasias de medula óssea e em pessoas que vivem em altitudes elevadas. Em casos de hemorragia aguda, a perda de plasma e hemácias é conjunta, portanto o valor do hematócrito é muito pouco alterado e não reflete inicialmente a perda ocorrida. Isso somente acontecerá quando o próprio organismo ou fatores exógenos (intervenção médica) restabelecem o volume de plasma perdido. Nesses casos o valor pode não indicar o problema real até algumas horas mais tarde.

A contagem de eritrócitos (reticulócitos) é uma determinação simples do número absoluto de células (em milhões) por microlitro. Os valores normais para mulheres variam entre 3,8 e 5 milhões/μL, e de 4,4 a 5,6 milhões/μL para homens.

Uma vez diagnosticada a anemia, ela pode ser diferenciada através da avaliação da hemoglobina nas hemácias. As quantidades normais de hemoglobina por unidade de volume de sangue (analisadas em amostra de sangue periférico) são de 15,2 ± 2,2 g/dL em homens e de 13,7 ± 2,1 g/dL em mulheres. A hemoglobina é o componente das hemácias que transporta o oxigênio. É constituída por três componentes: ferro, anéis de porfirina e cadeias de globinas. Alterações em qualquer desses componentes podem ser causa de anemia clínica. Na molécula normal de hemoglobina, o ferro em sua forma ferrosa (Fe^{2+}) encontra-se quelado no centro do anel químico da porfirina para formar o heme, o componente não proteico da hemoglobina (Fig. 30-2).

As cadeias de globina constituem a principal porção proteica da hemoglobina. Existem quatro formas de cadeias de globinas: cadeias α (141 aminoácidos), β (146 aminoácidos), δ e γ (estas

[i]Nota da Revisão Científica: "Trombocitopenia" é sinônimo da palavra mais expressiva "plaquetopenia", de uso mais frequente em muitos serviços e disciplinas no Brasil.

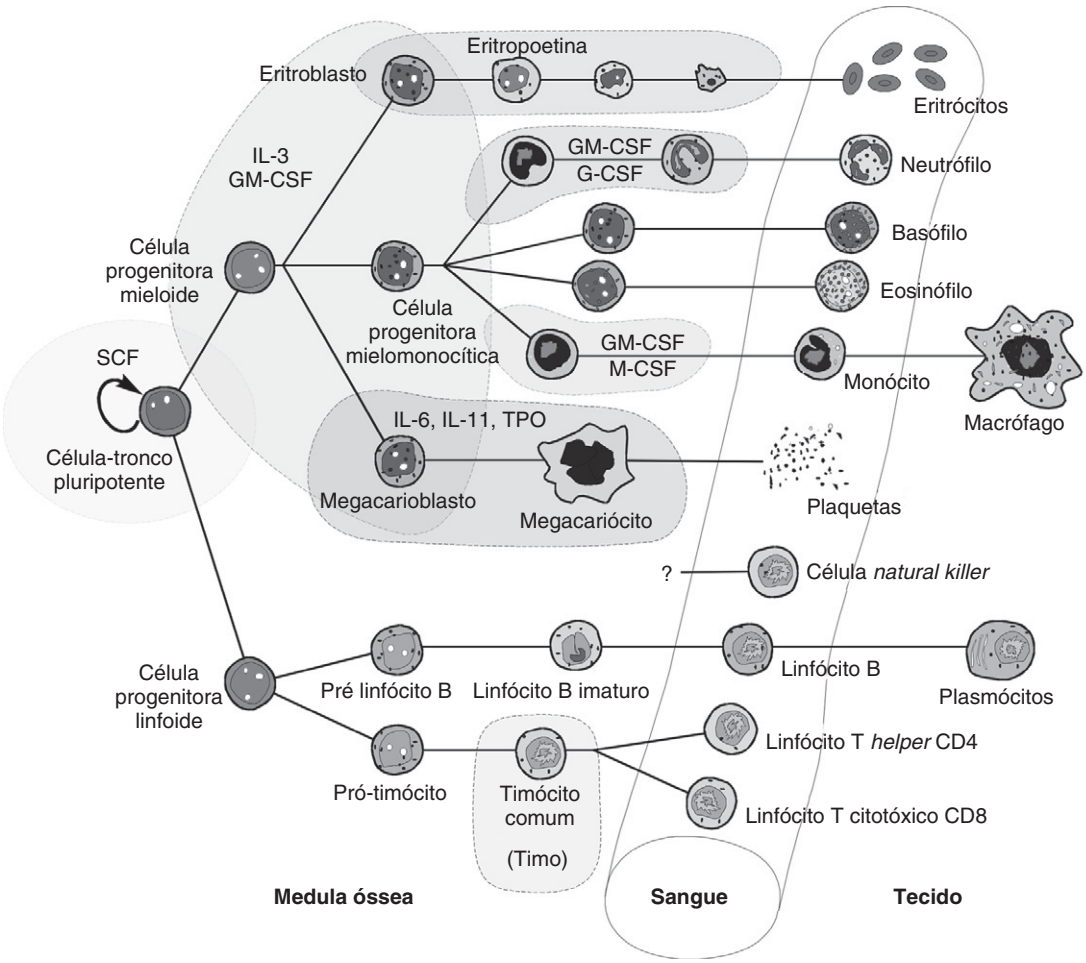


FIGURA **30-1** Visão global da hematopoese. *G-CSF*, Fator estimulante de colônias de granulócitos; *GM-CSF*, fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos; *IL-3*, *IL-6*, *IL-11*, interleucina-3, interleucina-6, interleucina 11; *M-CSF*, fator estimulante de colônias de monócitos e macrófagos; *SCF*, fator de célula-tronco (*stem cell fator*); *TPO*, trombopoetina.

últimas são variantes da cadeia β). Aproximadamente 97% da hemoglobina normal (hemoglobina A) consistem em duas cadeias α e duas β ($\alpha_2\beta_2$); 1% a 2% consistem na combinação $\alpha_2\delta_2$ (hemoglobina A_2). O tetrâmero $\alpha_2\gamma_2$ forma a hemoglobina F, ou hemoglobina fetal. Esta é a principal forma de hemoglobina durante a gestação e até cerca de seis meses de vida. Em adultos ela corresponde a menos de 1% da hemoglobina normal. Um anel de heme é acomodado no interior de cada uma das quatro dobras estruturais do tetrâmetro, o que permite a cada molécula de hemoglobina ligar-se a quatro moléculas de oxigênio.

A hemoglobina corresponde a aproximadamente 95% do peso seco dos eritrócitos maduros. Qualquer mudança significativa na hemoglobina reflete-se diretamente na forma como as hemácias se apresentam e se comportam. A avaliação laboratorial da anemia deve classicamente analisar o tamanho, a forma e a intensidade da cor dos eritrócitos. O tamanho é determinado pelo volume corpuscular médio (VCM). O valor normal (célula *normocítica*) varia entre 80 e 100 fL/célula. Células muito pequenas são denominadas *microcíticas*, enquanto as muito grandes são chamadas *macrocíticas*. O formato da hemácia também é importante no diagnóstico da causa da anemia. O Quadro 30-1 lista os termos que descrevem os diversos formatos encontrados em um esfregaço de sangue periférico. A intensidade da coloração da célula é medida pela hemoglobina corpuscular média (que normalmente varia entre 26 e 34 pg/célula) e pela concentração de hemoglobina corpuscular média (normalmente entre 31 e 36 g/dl). Esses dois parâmetros, aliados ao VCM, são conhecidos como *índices hematimétricos*, e são extremamente úteis na determinação das causas de uma anemia em particular.

Os diversos tipos de anemia são classificados pelo efeito típico que provocam nos eritrócitos (Tabela 30-1). Quando a anemia decorre de uma perda de sangue (intrinsecamente por hemólise ou extrinsecamente por hemorragia) ou devido a uma queda na produção de eritrócitos normais, as células permanecem normais, porém em menor quantidade. Essa forma de anemia é denominada *normocítica* e *normocrômica*. Quando a anemia é causada por uma redução na correta formação de hemoglobina, o tamanho das células tende a ser menor e a coloração mais pálida, já que a hemoglobina é responsável por uma alta porcentagem do conteúdo da hemácia. Tais formas de anemia são conhecidas como *microcíticas* e *hipocrômicas*, e usualmente resultam de uma absorção de ferro inadequada ou defeituosa. Formas de anemia que levam a uma maturação incompleta dos eritroblastos, os quais permanecem com DNA em seu interior, resultam em células maiores; estas são conhecidas como anemias *macrocíticas* ou *megaloblásticas*, e geralmente ocorrem por deficiência de vitamina B_{12}, ácido fólico, ou ambos. Nesse tipo de anemia as células podem também adquirir uma coloração mais intensa ou *hipercrômica*.

Ferro e Anemia Ferropriva

Nutrição e características fisiológicas

A anemia por carência de ferro é a causa mais comum de anemia em todo o mundo, e pode ocorrer por muitas razões: ingestão inadequada em relação à taxa de crescimento (quantitativa ou qualitativa); absorção, transporte ou armazenamento deficientes (como em condições congênitas de atransferrinemia ou incapacidade em liberar o ferro da transferrina para as células vermelhas e seus precursores); ou perda sanguínea por hemorragia (mais

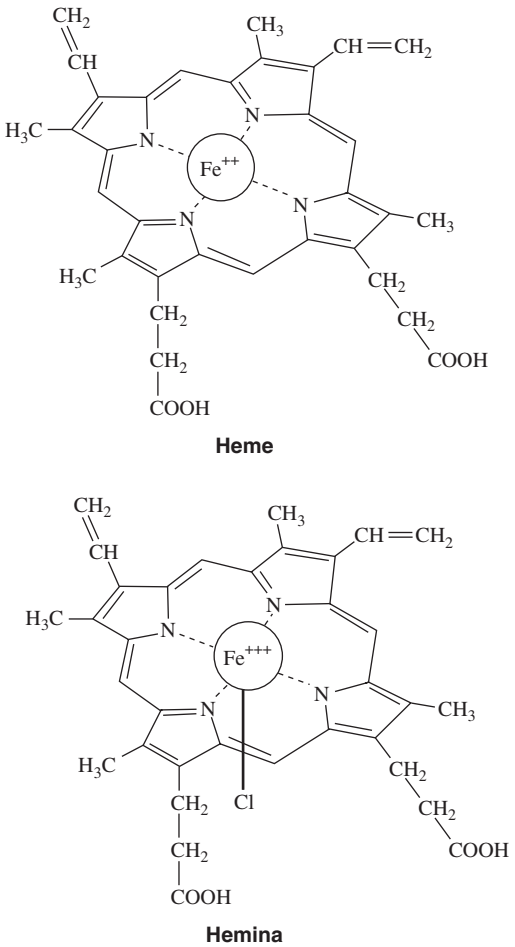


FIGURA **30-2** Fórmulas estruturais do heme e da hemina.

QUADRO **30-1**

Termos Descritivos das Características Morfológicas das Hemácias

TERMO	DESCRIÇÃO
Pecilocitose	Eritrócitos com formas irregulares
Anisocitose	Eritrócitos com tamanhos irregulares
Policromasia	Alteração na quantidade de hemoglobina
Células em foice	Anemia falciforme e traço falcêmico
Células em alvo	Eritrócitos com aparência de alvo causada pela hemoglobina C e por doença hepática
Leptócitos	Hemoglobina localiza-se nas bordas, com pigmentação no centro; encontrados na talassemia, na icterícia obstrutiva, em qualquer anemia hipocrômica, hemoglobinopatias e após esplenectomia
Esferócitos	Eritrócitos esféricos (não bicôncavos), causados por esferocitose hereditária ou por hemólise imune ou microangiopática
Esquizócitos	Fragmentos de eritrócitos; encontrados nas reações hemolíticas à transfusão, na hemólise microangiopática e em outras anemias graves
Acantócitos	Eritrócitos distorcidos (espiculados), com projeções protoplasmáticas; observados na doença hepática grave e com altos índices de bile, gordura ou toxinas
Corpúsculos de Howell-Jolly	Remanescentes da cromatina nuclear, lisos e arredondados; observados nas anemias hemolítica e megaloblástica e após esplenectomia
Eritrócitos nucleados	Observados quando há grave estresse da medula óssea (p.ex., hemorragia, hemólise), substituição medular por tumor, hematopoiese extramedular

comumente gastrointestinal), menstruação ou doação de sangue. Nos Estados Unidos a anemia ferropriva é encontrada em 7% dos lactentes, 4% a 5% das crianças e 9% a 16% das mulheres que menstruam.[5] Apenas 2% a 3% dos homens possuem anemia por deficiência de ferro, que aparece também em menor frequência entre mulheres que utilizam contraceptivos orais, uma vez que os progestágenos reduzem a perda de sangue menstrual. Crianças entre 6 meses e 2 anos são particularmente suscetíveis, em virtude de seu crescimento corporal acelerado em associação ao desmame do aleitamento materno e à introdução de leite de vaca, o qual é pobre em ferro absorvível e pode causar irritações intestinais. A gravidez é um estado que pode precipitar o aparecimento de anemia ferropriva por apresentar rápido aumento no volume de sangue, e às vezes requer uma ingestão de ferro duas a cinco vezes maior que o normal. Conforme demonstrado em um relatório técnico da Organização Mundial de Saúde,[17] mulheres que desenvolveram reservas de ferro suficientes para suportar o aumento na produção de hemoglobina durante a gestação e mulheres que amamentam são em geral capazes de atender a suas necessidades de ferro somente pela dieta, mas ainda assim a suplementação é recomendada. Em indivíduos saudáveis e na ausência de gravidez, os estoques de ferro e sua mobilização são tão eficazes que mesmo dietas extremamente pobres em ferro não são capazes de provocar anemia grave.[12]

A quantidade média de ferro total em homens é de 3,8 g (50 mg/kg) e 2,3 g (35 a 42 mg/kg) em mulheres. Aproximadamente 60% a 80% de todo o ferro do organismo encontra-se incorporado à hemoglobina (Fig. 30-3). A anemia é o primeiro sinal apresentado na deficiência de ferro. Cerca de 10% a 25% estão sequestrados nas células do sistema reticuloendotelial sob forma de depósito na ferritina e na hemossiderina (descritas adiante), e outros 10% a 15% estão incorporados à mioglobina nas células parenquimatosas. Menos de 1% é utilizado em várias enzimas, mais notadamente nos citocromos, e apenas traços são encontrados no plasma ligados à proteína transportadora transferrina. A quantidade de ferro armazenada pode variar de acordo com a ingesta e a demanda, e fica em torno de 400 mg na mulher e 1.000 mg no homem.

A ingesta de ferro por um norte-americano médio é de 10 a 20 mg por dia. O ferro é proveniente da dieta, predominantemente sob a forma de heme ou ferro complexados a vários outros componentes orgânicos. Alimentos considerados como fontes ricas em ferro (>0,5% por peso) são fígado, coração, ostras, gema de ovo e leveduras. Outras carnes e vegetais verdes possuem ferro em menor quantidade. A absorção do ferro ingerido é pouco eficiente, em torno de 10% ou menos; no entanto, esta condição pode aumentar em situações de depleção dos estoques do mineral no organismo. O ferro terapêutico, geralmente apresentado em sais ou complexos inorgânicos, é menos absorvido que o ferro alimentar, pois o Fe^{2+} deve ser liberado do sal para que seja absorvido através da mucosa intestinal.

A absorção do ferro ocorre ao longo de todo o intestino, sendo máxima no duodeno e jejuno proximal, onde o ambiente ácido proporciona a quebra dos sais e a produção da forma iônica (Fe^{2+}), primariamente absorvida pela mucosa. Nas porções mais distais do trato gastrointestinal o meio torna-se mais alcalino, o que favorece a formação de sais e complexos de ferro menos solúveis. O ferro ingerido sob a forma de heme é cinco a sete vezes mais

TABELA **30-1**

Classificação das Anemias de Acordo com a Causa e a Apresentação

	MICROCÍTICA	MACROCÍTICA	NORMOCÍTICA
Produção Diminuída			
	Deficiência de ferro Talassemia Anemia de doença crônica	Megaloblástica: deficiência de vitamina B_{12}, deficiência de folato Não megaloblástica: mielodisplasia, quimioterapia, hepatite	Anemia aplásica Infiltração da medula óssea Carcinoma Linfoma
Destruição Aumentada			Hemólise intrínseca Hemólise extrínseca
Perda de Sangue			Hemorragia aguda Hemorragia crônica

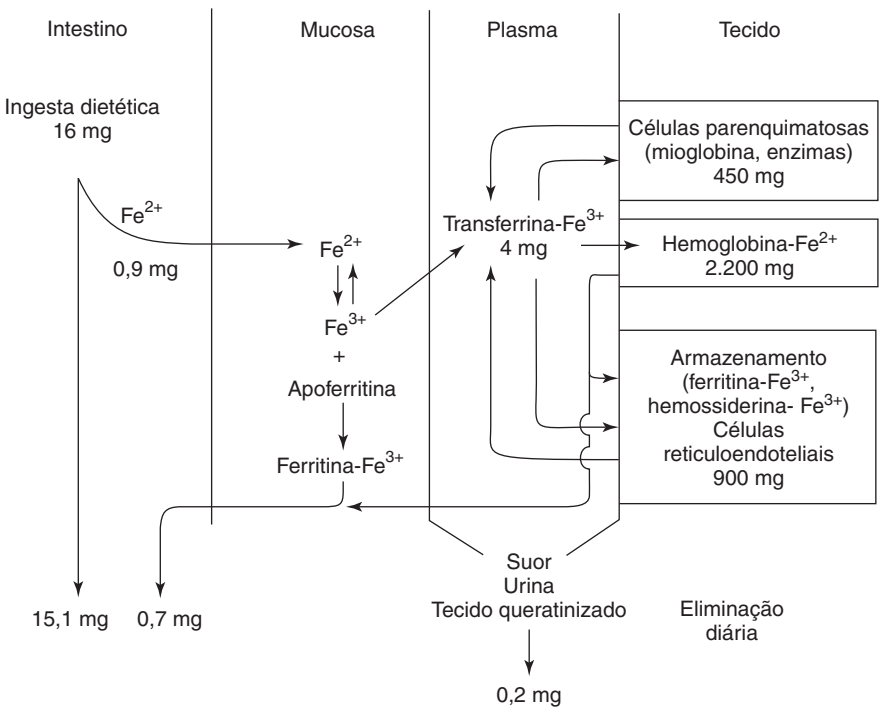


FIGURA **30-3** Absorção, eliminação e armazenamento do ferro no organismo de homem de 70 kg. As quantidades de ferro absorvidas, eliminadas e armazenadas nos três principais compartimentos estão expressas em miligramas. Observe o equilíbrio entre a absorção e eliminação diárias.

absorvido que o que se encontra sob a forma de sais ferrosos (Fe^{2+}). Sua absorção é comprometida ainda por ingestão concomitante com café, chá, fosfatos e antiácidos, particularmente carbonato de cálcio e hidróxido de alumínio ou magnésio. A vitamina C favorece a absorção do ferro não heme. Ainda não está totalmente esclarecido como o etanol interage com o ferro, mas aproximadamente 50% dos indivíduos alcoólatras exibem algum grau de deficiência de ferro ou anemia.

O ferro é absorvido por transporte ativo na mucosa intestinal, onde é convertido intracelularmente em sua forma férrica (Fe^{3+}). De acordo com a necessidade corporal aguda do mineral, ele pode ligar-se à transferrina ou ser convertido em ferritina ou hemossiderina para armazenamento na própria mucosa do intestino. A transferrina é uma glicoproteína de transporte que migra na eletroforese junto com as globulinas β, e liga-se com especificidade a duas moléculas de Fe^{3+}. Ela entra no plasma e transporta o Fe^{3+} para a medula óssea e para eritroblastos em desenvolvimento. Os eritroblastos apresentam receptores de membrana que se ligam à transferrina diférrica e então internalizam o complexo por endocitose. No interior da célula o receptor de membrana, a transferrina e o ferro são dissociados, e enquanto o ferro será utilizado na síntese de hemoglobina, o receptor e a transferrina são transportados intactos de volta para a superfície celular para reciclagem. Um eritroblasto em desenvolvimento típico é capaz de processar 25.000 a 50.000 moléculas de transferrina por minuto.

O teste para a avaliação da transferrina é a capacidade total de ligação de ferro (*total iron-binding capacity*, TIBC). Em adulto normal, aproximadamente 20% a 50% da transferrina estão saturados com Fe^{3+}. Em uma situação de deficiência de ferro, a saturação de transferrina pode cair para 15% ou menos. A capacidade de ligação do ferro torna-se consideravelmente maior e o TIBC aumenta. Seus valores normais variam entre 250 e 450 μg/dL.

Caso o organismo não se encontre em situação de necessidade aguda de ferro, a maior parte do ferro ingerido é armazenada sob a forma de ferritina. Vinte e quatro monômeros de apoferritina ligam-se para formar um complexo esférico oco de 130Å de

diâmetro e fenestrado com pequenos poros, através dos quais 4.000 átomos de Fe^{2+} podem penetrar. No seu interior, o Fe^{2+} é oxidado a Fe^{3+} e estocado na forma de fosfato óxido férrico hidratado. A ferritina (o complexo resultante da associação ferro-apoferritina) é um mecanismo de armazenagem muito eficiente, que permite que a ligação e a liberação do ferro ocorram de forma rápida e eficiente. A ferritina madura é encontrada em virtualmente todas as células do organismo e no plasma. Apesar de a quantidade no plasma ser pequena, ela reflete os estoques totais de ferritina no corpo e é mensurada para diagnosticar a anemia ferropriva. Os valores normais de ferritina no soro são de 16 a 300 mg/mL em homens e 4 a 160 mg/mL em mulheres.

Outra forma de armazenamento do ferro, em menor proporção, é a hemossiderina, que é encontrada no sistema monócitos/macrófagos da medula óssea e nas células de Kupffer do fígado. Trata-se de um composto insolúvel, que parece ser constituído de agregados de núcleos de ferritina, parcial ou completamente desprovidos da concha proteica de apoferritina. Em determinadas condições patológicas (hemossideroses), a hemossiderina pode ser encontrada em grandes quantidades na maior parte dos tecidos do organismo.

A concentração de ferro plasmático em cada dado momento é representada pelo equilíbrio entre a taxa de absorção, a capacidade de armazenamento, a velocidade de formação de hemoglobina e a eliminação do ferro. O ferro é notavelmente bem conservado no organismo; menos de 0,1% é eliminado diariamente, o equivalente a 0,5 a 1 mg/dia. A principal via de eliminação é fecal, através da descamação das células da mucosa intestinal (e, consequentemente, seus estoques intracelulares de ferritina) durante a renovação do epitélio. Ocorre também perda de ferro significativamente menor pela urina, descamação cutânea e perspiração. A menstruação faz com que a perda de ferro aproximadamente dobre, passando para 2 mg/dia. Fontes incomuns de perda incluem sangramento excessivo e destruição aumentada de eritrócitos. A hemorragia depleta o ferro ligado ao heme, enquanto uma renovação (*turnover*) excessiva de hemácias libera o ferro de volta à circulação, onde ele pode ser reciclado. Um indivíduo normal pode perder um quarto a um terço de sua massa eritrocitária em um quadro de hemorragia sem necessitar de reposição de ferro. Como consequência da eficiente conservação do ferro no organismo e de a maior parte das pessoas possuírem grandes reservas deste mineral, a ingestão insuficiente crônica de ferro é quase sempre a causa da anemia ferropriva.

Características fisiopatológicas

A deficiência de ferro manifesta-se clinicamente com sinais e sintomas de anemia (palidez mucocutânea, fadiga, taquicardia e taquipneia de esforço). Em casos graves, raros em países do primeiro mundo, podem apresentar-se alterações mucocutâneas progressivas, como queilose angular e fragilidade ungueal tanto nas mãos como nos pés. A esplenomegalia pode estar presente se houver hemólise. O achado clássico na orofaringe é o alisamento e a vermelhidão da superfície da língua, causados pela atrofia das papilas filiformes no dorso da língua. Em casos extremos pode ocorrer a síndrome de Plummer-Vinson, caracterizada por anemia ferropriva e disfagia, causada pela formação de pseudomembranas esofágicas. Essa patologia também está associada ao carcinoma de células escamosas (carcinoma espinocelular) do esôfago ou faringe. Muitos pacientes com deficiência de ferro podem apresentar pica[ii], um tipo de perversão alimentar com preferências por alimentos ou materiais não usuais que podem ou não conter ferro (p. ex., cubos de gelo, terra, lascas de tinta).

Os achados laboratoriais da anemia ferropriva refletem a gravidade da perda de ferro. Nos primeiros estágios ocorre uma anemia normocítica sem alterações na eritropoese. Os estoques de ferritina estão em processo de depleção, de forma que os níveis de ferritina se reduzem ao passo que a TIBC aumenta. Com a progressão da anemia e a depleção dos estoques de ferritina, os eritrócitos passam a ser afetados, resultando em reduções do VCM, da hemoglobina corpuscular média, da contagem de hemácias, da hemoglobina e do hematócrito.

Suplementação terapêutica de ferro

O tratamento intuitivo de qualquer estado mórbido acompanhado por fadiga extrema, fraqueza e palidez inclui um reforço dietético, e os antigos povos gregos e hindus, dentre outros, valorizavam o ferro de várias formas, simplesmente porque ele representava "força". Apesar de Sydenham ter os créditos do primeiro uso terapêutico racional do ferro (adição de limalhas de ferro ao vinho) para o tratamento da anemia em 1681, não se sabia que o ferro estava realmente presente no sangue até 30 anos depois, quando Lemery e Geoffry demonstraram esta presença. Pouco tempo depois, Menghini, um médico italiano, mostrou que alimentos com ferro realmente aumentavam o ferro sanguíneo, porém somente por volta de 1830 surgiu uma pílula que continha ferro (sulfato ferroso e carbonato de potássio, 1:1), introduzida em medicina por Blaud,[3] evento que marcou o início do tratamento moderno da anemia ferropriva.

A suplementação do ferro está indicada na anemia ferropriva, e é contraindicada em quaisquer outros casos de anemia. O ferro está disponível na forma de sais de Fe^{2+} (sulfato, gluconato e fumarato), os quais são razoavelmente bem absorvidos via oral, e de um composto que contém Fe^{3+} (polissacarídeo de ferro), que não é tão bem absorvido. A forma mais comumente utilizada, e o agente de escolha no tratamento da anemia ferropriva não complicada, é o sulfato ferroso. É normalmente administrado em doses muito superiores às teoricamente necessárias (325 mg, três vezes por dia), em função da limitada absorção (≤15%). A resposta à suplementação oral torna-se evidente em cerca de cinco a 10 dias e se manifesta primeiramente por um aumento de reticulócitos. Efeitos adversos atribuídos ao tratamento com ferro por via oral são essencialmente gastrointestinais, como náuseas e vômitos causados pela irritação direta do estômago. O paciente passa a apresentar fezes escurecidas com o tratamento, o que pode mascarar o diagnóstico de melena. A droga é indubitavelmente mais bem absorvida quando ingerida entre as refeições, porém o desconforto gastrointestinal é reduzido quando a medicação é tomada junto com a comida e quando o início é feito de forma gradual, com aumento progressivo da dose. O hematócrito em geral recupera 50% do esperado em aproximadamente três semanas e se normaliza em cerca de oito semanas. Para recompor os estoques de ferro são necessários aproximadamente três a seis meses de tratamento.

Conquanto existam preparações de ferro para administração parenteral, elas geralmente não são usadas em virtude da facilidade da via oral e do risco muito maior de eventos adversos graves, além do maior custo dessa forma de tratamento. O ferro somente deve ser administrado por via parenteral se as formas orais não forem toleradas ou forem absorvidas de maneira inadequada, como em pacientes com enterite ou colite, ou se for absolutamente necessária uma reposição rápida. A forma parenteral clássica é o ferro-dextrana, uma solução coloidal estéril de hidróxido férrico e dextrana de baixo peso molecular, que pode ser administrada por via intramuscular ou intravenosa. As reações adversas incluem dor e deformação no local da injeção (intramuscular), urticária, febre, artralgia, linfadenopatia, náuseas e vômitos. Houve raros casos de reação anafilática grave ou fatal com o uso desta preparação. Outra apresentação para uso parenteral, o ferro-sacarose, é um complexo polinuclear de sacarose e hidróxido férrico. Acredita-se que o potencial antigênico do ferro-dextrana seja oriundo do Fe^{2+} e dos polissacarídeos de dextrana, e que essa apresentação seja menos alergênica. O ferro-sacarose é comumente utilizado em pacientes com insuficiência renal crônica que fazem hemodiálise e recebem tratamento com eritropoetina (EPO).

A intoxicação aguda por ferro é incomum, mas pode ocorrer, particularmente porque muitas formulações de ferro apresentam colorido brilhante que constitui um forte atrativo para crianças. A ingestão de grandes quantidades de ferro provoca saturação da transferrina, e quantidades excessivas ferro livre ganham a corrente sanguínea. O ferro não ligado é tóxico e tem causado distúrbios gastrointestinais graves, podendo levar ao colapso circulatório. Agentes quelantes têm sido utilizados na intoxicação aguda por

[ii]Nota da Revisão Científica: O nome "pica" (condição também conhecida como alotriofagia ou alotriogeusia) vem do latim e significa "pega", um pássaro do Hemisfério Norte renomado por comer quase de tudo que encontra em sua frente.

ferro; desferroxamina, um potente e específico composto quelante de ferro, é capaz de remover o ferro da ferritina e da transferrina, mas não da hemoglobina. Todavia, esse agente não substitui medidas mais imediatas, como a indução de vômito, lavagem gástrica e hidratação venosa, as quais devem ser instituídas imediatamente no caso de intoxicação por ferro.

Talvez a consideração mais importante para os profissionais da Odontologia é o achado de que o uso de suplementos orais à base de ferro pode alterar o perfil de absorção de outros fármacos. Os antibióticos da classe das quinolonas, as tetraciclinas e os hormônios tireoideanos formam complexos com o ferro que resultam em menor absorção (36% menos). Para evitar essa dificuldade é suficiente manter um intervalo mínimo de dois ou mais horas entre a ingestão do ferro e das demais medicações que fazem interação.

OUTROS MINERAIS E A HEMATOPOESE

Apesar de extremamente rara em humanos, há relatos de que a deficiência de cobre é a causa de anemia em pacientes submetidos a cirurgias de ressecção intestinal. O cobre é necessário para a função de algumas enzimas (p. ex., citocromo-oxidase e monoamino-oxidase) e pode ser essencial para a absorção do ferro. O excesso de zinco na dieta pode resultar em deficiência de cobre.

O cobalto não é essencial para a hematopoese, exceto na forma de vitamina B_{12}, conforme descrito mais adiante neste capítulo. Apesar disso, o cobalto elementar pode estimular a formação de hemácias e até produzir policitemia em seres humanos. Acredita-se que esse efeito possa ser devido à liberação de eritropoetina (EPO) pelos rins. No entanto, o uso clínico do cobalto é limitado em função de seus potenciais efeitos tóxicos.

Sais de lítio, utilizados no tratamento de transtornos maníaco-depressivos, frequentemente induzem uma leucocitose seletiva envolvendo neutrófilos, eosinófilos e monócitos, e também podem aumentar a produção de plaquetas. Esse efeito traduz um aumento real na proliferação celular, tanto que o lítio tem sido usado no tratamento da anemia aplástica e alguns tipos de leucemia e trombocitopenia, embora com eficácia limitada.

PORFIRIA

Embora a anemia ferropriva seja a causa mais comum de anemia, não é a única condição em que há produção insuficiente de heme funcionante. As porfirias, um grupo de doenças que envolvem produção reduzida ou desordenada de anéis de porfirina, podem estar associadas à anemia, dependendo da variedade e da gravidade da apresentação da doença. O heme é o principal componente da hemoglobina, mas também é crucial em vários sistemas enzimáticos, mais notadamente na grande família de enzimas do citocromo P450, envolvidas na síntese de esteroides e no metabolismo de fármacos.

A porfirina é produzida em um processo de oito fases que ocorre na mitocôndria e no citoplasma. Os dois principais tipos de células envolvidas nesse processo são os eritroblastos em desenvolvimento e os reticulócitos da medula óssea (os eritrócitos maduros não possuem mitocôndria e, portanto, são incapazes de sintetizar porfirina), e os hepatócitos. Dessa forma, existem duas classificações gerais de porfirias — eritropoiéticas e hepáticas — que por sua vez são divididas em nove variedades (Tabela 30-2), cada qual correlacionada à deficiência de determinada enzima na via de síntese da porfirina. Essas deficiências podem ter natureza genética ou serem causadas pelo uso de medicações.

Exacerbações agudas costumam ocorrer quando há aumento significativo da demanda para síntese de heme, a qual não é atendida por causa da limitação da função hepática. Essa deficiência de heme inibe o ciclo de retroalimentação negativa da enzima ácido δ-aminolevulínico sintase, causando indução dessa enzima limitante. Como a via de síntese do heme está comprometida, essa indução leva a um aumento excessivo na produção hepática de precursores da porfirina (ácido δ-aminolevulínico e porfobilinogênio), cujo excesso causa os sintomas da agudização. Esse acúmulo de precursores de protoporfirina pode resultar em distúrbios neurológicos, distúrbios fotocutâneos ou ambos.

A forma genética provavelmente mais comum de porfiria é a porfiria aguda intermitente. Ela é transmitida por herança autossômica dominante e resulta de uma deficiência enzimática parcial (<50% do normal) na terceira etapa do processo de síntese da porfirina. A atividade enzimática está reduzida, mas não ausente, e por isso a maioria dos pacientes permanece assintomática a maior parte da vida. As exacerbações agudas e intermitentes, que dão origem ao nome da doença, ocorrem com sintomas variados e podem durar desde dias até meses. A forma de apresentação mais comum é com envolvimento neurológico, podendo ocorrer alterações mentais, convulsões e neuropatias sensitivas agudas, como dor abdominal, torácica ou lombar, além de dor em membros. A gravidade da dor pode ser suficiente para mimetizar outros quadros agudos e pode resultar em intervenções cirúrgicas desnecessárias, como laparotomia. Frequentemente, observam-se neuropatias motoras, especialmente em nervos cranianos. Em algumas ocasiões, a paralisia motora do diafragma foi causa de óbito. É comum a manifestação de distúrbios gastrointestinais — principalmente náuseas, vômitos e diarreia.

Diversos eventos podem precipitar o surgimento de uma crise. Situações de estresse fisiológico, tais como cirurgias, ingestão excessiva de álcool, determinadas patologias e infecções podem estimular a heme oxigenase hepática, a qual degrada o heme. Alterações endócrinas, como as mudanças durante o ciclo menstrual, ou o uso de estrógenos e progestágenos sintéticos, podem também desencadear uma crise aguda. Mais de 1.000 substâncias têm sido classificadas de acordo com seu potencial de desencadear crises na porfiria,[32] dentre as quais algumas reações estão bem documentadas, mas muitas permanecem como relatos isolados. O mais aceito atualmente é que as propriedades endócrinas do fármaco, sua afinidade pelo citocromo P450, a metabolização hepática e sua capa-

TABELA **30-2**

Classificação das Porfirias

PORFIRIA	LOCAL DE EXPRESSÃO	PRINCIPAL CARACTERÍSTICA CLÍNICA
Porfiria intermitente aguda	Fígado	Neurológica
Porfiria por deficiência da enzima ácido δ-aminolevulínico desidratase (rara)	Fígado	Neurológica
Coproporfiria hereditária	Fígado	Neurológica, fotossensibilidade
Porfiria cutanea tarda	Fígado	Fotossensibilidade
Porfiria variegata	Fígado	Neurológica, fotossensibilidade
Porfiria hepatoeritropoética	Fígado, medula óssea	Fotossensibilidade
Porfiria eritropoética congênita	Medula óssea	Fotossensibilidade
Protoporfiria eritropoética	Medula óssea	Fotossensibilidade
Anemia sideroblástica ligada ao X	Medula óssea	Anemia hemolítica

cidade de modular receptores nucleares que afetam a transcrição de genes (particularmente a 5-aminolevulinato sintase [ALAS1]), todas têm participação no mecanismo pelo qual um fármaco pode desencadear crises em pacientes com porfiria.

Várias medicações comumente utilizadas em odontologia e medicina (Quadro 30-2) possuem base esteroidal ou são metabolizadas pelo sistema de enzimas do citocromo P450 e induzem sua síntese, o que leva a um acúmulo maior de precursores de porfirina.[22] A resposta individual a qualquer uma dessas medicações pode ser altamente variável; o uso de fármacos não seguros deve ser discutido caso a caso com o médico assistente. Nos pacientes portadores de porfiria suscetíveis, o que também inclui indivíduos com coproporfiria hereditária e *porfiria variegata*, pode ser necessária redução de dose ou suspensão de alguma medicação específica. Thunell e colaboradores[32] propuseram um método padrão para determinar a probabilidade de um fármaco desencadear crises de porfiria, e está disponível uma base de dados no endereço eletrônico http://www.drugs-porphyria.org. As crises agudas também se associam à ingesta nutricional deficiente.

O tipo mais comum de porfiria é a *porfiria cutanea tarda*, representando as porfirias eritropoéticas. A sintomatologia mais comum inclui a fotossensibilidade, causada pelo sequestro de protoporfirinas na pele e a subsequente deposição de ferro no tegumento. A porfirina e seus precursores sofrem fotoativação a 400 nm na presença de oxigênio, o que causa destruição celular pela liberação de radicais livres de oxigênio. Na pele exposta à luz, as porfirinas são estimuladas e ocorre dano celular clinicamente evidente. Os eritrócitos com excesso de porfirina também apresentam fototoxicidade quando circulam por tecidos expostos à luz. O dano pode ser suficiente para induzir anemia hemolítica.

O tratamento da porfiria intermitente aguda baseia-se primariamente em evitar as situações que promovem a exacerbação da doença. Ingestão calórica adequada, diagnóstico e tratamento precoce de infecções (incluindo odontogênicas e orofaciais) e cautela em não utilizar medicações que sabidamente desencadeiam crises são estratégias que o paciente deve utilizar para minimizar o risco de desenvolver uma crise. Em pacientes com porfiria fotorreativa é aconselhável evitar a exposição solar, usar roupas que cubram a pele e utilizar regularmente bloqueadores solares. Se uma crise aguda não responde à infusão inicial de glicose, a medicação de escolha é hemina liofilizada com carbonato de sódio. A hemina é o heme férrico que possui um Cl^- em um dos dois locais de ligação coordenada do Fe^{3+} disponíveis (Fig. 30-2). Quando misturada à água estéril, a hemina é convertida (na resultante solução alcalina) em hematina pela substituição do Cl^- por um grupamento OH^-. A hematina funciona como um inibidor enzimático da síntese de porfirina por reduzir a concentração dos precursores porfobilinogênio e ácido δ-aminolevulínico. No entanto, o fármaco reconstituído é instável e tem sido com frequência associado à formação de tromboflebites e ao aumento de coagulopatias. Também está indicado o uso paliativo de analgésicos opioides no tratamento das exacerbações da porfiria.

QUADRO **30-2**

Fármacos Considerados Seguros ou Pouco Seguros para Uso em Pacientes Portadores de Porfiria Intermitente Aguda, Porfiria Variegata ou Coproporfiria Hereditária

SEGUROS	POUCO SEGUROS
Paracetamol	Álcool
Amitriptilina	Agentes alquilantes
Aspirina	Barbitúricos (grave)
Atropina	Carbamazepina
Hidrato de cloral	Clordiazepóxido
Clorazepato	Clorpropamida
Diazepam	Cloroquina
Digoxina	Clonidina
Difenidramina	Dapsona
Glicocorticoides	Derivados do ergot
Guanetidina	Eritromicina
Hioscina	Estrógenos sintéticos
Ibuprofeno	Aditivos alimentares
Imipramina	Glutetimida
Insulina	Griseofulvina
Labetalol	Hidralazina
Lítio	Cetamina
Naproxeno	Meprobamato
Nitrofurantoína	Metildopa
Analgésicos opioides	Metoclopramida
Penicilamina	Nortriptilina
Penicilina e derivados	Pentazocina
Fenotiazínicos	Fenitoína
Procaína	Progestágenos
Propranolol	Pirazinamida
Inibidores seletivos da recaptura de serotonina	Rifampicina
	Espironolactona
Estreptomicina	Succinimida
Suxametônio	Sulfonamidas (grave)
Tetraciclina	Teofilina
Tiouracila	Tolazamida
Vitaminas B e C	Tolbutamina
	Ácido valproico

TALASSEMIA

Além dos transtornos que afetam o ferro e as porfirinas, diversas outras anomalias do terceiro componente da hemoglobina — as cadeias de globina — podem levar ao desenvolvimento de anemia clínica. Em conjunto, essas anomalias são denominadas *talassemias*. Conforme previamente discutido, a hemoglobina A normal é composta de duas cadeias globinas α e duas globinas β. Quando há um defeito genético na produção de cadeias α, o paciente apresenta α-talassemia. Similarmente, um defeito na cadeia β resulta em β-talassemia. A anemia falciforme, embora geralmente referida como uma entidade separada, é uma variante da β-talassemia. As talassemias geralmente resultam em uma produção reduzida das suas respectivas cadeias proteicas. Com isso, a síntese de hemoglobina é impedida, e então se desenvolve anemia microcítica, hipocrômica e não ferropriva.

Existem dois pares de genes que codificam para as cadeias de globina α, ambos localizados no cromossomo 16. Quando todos os quatro genes da globina α são defeituosos, o feto desenvolve hidropsia fetal, uma condição incompatível com a vida. Caso haja uma mutação defeituosa em um dos quatro genes, o indivíduo apresenta-se clinicamente normal, mas é denominado *portador silencioso*. Caso dois genes sejam acometidos, o paciente apresenta *α-talassemia minor*. O hematócrito apresenta-se levemente reduzido (32% a 40%), e há uma marcante redução no tamanho do eritrócito (VCM de 60 a 75 fL). Todos os parâmetros do ferro são normais. Caso três genes sejam acometidos, o paciente é diagnosticado como portador de *α-talassemia intermédia*, também conhecida como *doença da hemoglobina H*. A hemoglobina H é composta por tetrâmeros de globina β (β_4), resultante do excesso relativo de cadeias de globina β comparado às cadeias α. A hemoglobina H tem alta afinidade pelo oxigênio e liga-se ao gás de forma firme demais para que haja aporte eficiente ao tecido. É instável, com uma tendência a sofrer desnaturação por fármacos oxidantes (p. ex., sulfonamidas) e por doenças infecciosas. O hematócrito na doença da hemoglobina H está acentuadamente reduzido (22% a 32%), e a anemia é de natureza hipocrômica e microcítica (VCM entre 60 a 70 fL). Os sinais clínicos dessa doença incluem palidez e esplenomegalia.

As β-talassemias exibem uma variabilidade similar em gravidade, cujo fundamento é o tipo de mutações do genoma presentes. A maioria das β-talassemias deriva de mutações pontuais no gene, o que cria códons de interrupção prematuros ou dificultam a

transcrição do RNA. Com isso, a cadeia β afetada pode estar reduzida (β^+) ou ausente (β^0). Uma vez que as formas δ ou γ da hemoglobina podem substituir a forma β, as β-talassemias tipicamente cursam com baixos níveis de hemoglobina A ($\alpha_2\beta_2$) e taxas elevadas de hemoglobina A_2 ($\alpha_2\delta_2$) e hemoglobina F ($\alpha_2\gamma_2$). Todavia, a quantidade total de hemoglobina útil está gravemente reduzida, diminuindo a capacidade de transporte do oxigênio. Outras doenças clínicas ocorrem em função de um relativo excesso de cadeias de globina α, o que precipita e causa dano aos eritrócitos em desenvolvimento e aos eritrócitos periféricos circulantes. A destruição intramedular dos reticulócitos desencadeia uma resposta hiperplásica pela medula óssea que resulta em espaços medulares aumentados e subsequentes fraturas patológicas e osteopenia. Perifericamente, a destruição das hemácias pode levar à anemia hemolítica com potencial risco de vida, esplenomegalia, hepatomegalia e hiperbilirrubinemia.

O diagnóstico correto da talassemia é crucial para que seja feito o tratamento apropriado. As formas leves da doença não necessitam de tratamento. As formas mais graves tipicamente requerem transfusões e suplementação com folato. A terapia com ferro deve ser evitada, pois geralmente há hemosiderose/sobrecarga de ferro por causa da produção insuficiente da hemoglobina completa. Os pacientes que necessitam de transfusões crônicas estão particularmente suscetíveis à sobrecarga de ferro. Nesses casos, pode ser utilizada a desferroxamina para quelar o ferro e suprimir a progressão da hemossiderose. Pode haver necessidade de esplenectomia caso ocorra hemólise grave. Por fim, o transplante de medula óssea alogenético pode ser necessário para corrigir o defeito nos casos graves da doença.

Anemia Falciforme

A anemia falciforme é tecnicamente uma variante da talassemia β. Uma mutação pontual na posição número 6 da cadeia β da globina faz com que a valina seja substituída por um ácido glutâmico. Como um transtorno autossômico recessivo, a *anemia falciforme* ocorre quando ambos os alelos são positivos para a variante falciforme. O *traço falcêmico* ocorre no estado heterozigoto, no qual pode ocorrer uma penetrância parcial ($\alpha_2\beta^s\beta$). A cadeia β anormal é designada β^s, e o tetrâmero resultante $\alpha_2\beta^s{}_2$ é conhecido como *hemoglobina S*. A importância da hemoglobina S se deve ao fato de que no estado gravemente desoxigenado, os tetrâmeros de globina são capazes de coalescer formando polímeros longos, retos e em espiral que agem como filamentos deformantes no interior das hemácias. A célula perde sua forma típica de disco bicôncavo e sua flexibilidade inerente, que é extremamente importante na movimentação através da microvasculatura. Esses eritrócitos deformados e enrijecidos têm uma tendência maior a sofrer hemólise e lesão de membrana. Simultaneamente, a forma de foice faz com que eles promovam oclusão microvascular e lesão do endotélio vascular.

A anemia falciforme geralmente manifesta-se primeiro no paciente homozigoto aos seis meses de idade, quando a produção da hemoglobina F é inibida e a hemoglobina S passa a ser a forma de hemoglobina predominante nos eritrócitos. Muitos pacientes portadores de doença homozigótica podem ter vida normal contanto que evitem situações nas quais pode haver desenvolvimento de estresse por hipóxia moderada a grave. As crises falcêmicas agudas ocorrem quando os tetrâmeros de globina são desoxigenados durante tempo suficiente de modo a permitir a polimerização na forma de filamentos deformados. Pequenas infecções, como infecções odontogênicas, podem ou não desencadear crises agudas. Embora possa ocorrer acidose, a menos que as hemácias sofram hipóxia grave elas se reoxigenam nos pulmões antes que formem polímeros significativos e que as células se tornem distorcidas. Caso o estresse hipóxico seja importante, como o que ocorre com infecções mais graves, pode haver afoiçamento agudo das células. Os episódios são extremamente dolorosos e frequentemente têm duração que varia entre algumas horas até dias. O tratamento da crise aguda tem como objetivos a hidratação, oxigenação e resolução do fator precipitante de base. Muitos pacientes requerem o uso de analgésicos opioides para ajudá-los durante a crise.

Um paciente portador de anemia falciforme que tem tendência a apresentar episódios de crise repetitivos pode desenvolver complicações crônicas da doença. Os eritrócitos que contêm hemoglobina S têm meia-vida mais curta em comparação aos eritrócitos que contêm hemoglobina A, e os episódios de afoiçamento aceleram sua morte, resultando em anemia crônica tipo hemolítica. A anemia faz com que o paciente fique predisposto a uma capacidade diminuída de transporte de oxigênio (aumentando a probabilidade de desenvolvimento de crises de afoiçamento), e os coprodutos de degradação dos eritrócitos podem produzir icterícia clínica, hepatomegalia e esplenomegalia. Ao mesmo tempo, os episódios crônicos e repetidos de oclusão microvascular podem provocar infarto renal, acidente vascular cerebral, retinopatia, cardiomiopatia e lesão hepática por necrose isquêmica. Muitos pacientes desenvolvem lesão microvascular significativa no baço em virtude de sua microcirculação tortuosa e lenta. Em alguns casos, o baço sofre fibrose reativa e se torna um órgão pequeno, com muitas cicatrizes e essencialmente não funcional (autoesplenectomia). Nos casos graves de anemia falciforme pode ocorrer morte por falência múltipla de órgãos.

Duas estratégias têm sido utilizadas no tratamento a longo prazo da anemia falciforme: o transplante de medula óssea e a terapia farmacológica. Em um estudo controlado, foi demonstrada a cura definitiva em 36 (86%) dos 42 casos através do transplante de medula óssea de irmão compatível, com cinco dos seis casos de falha curados com enxerto subsequente.[14] O transplante de medula óssea substitui as células-tronco pluripotenciais da medula óssea por células de um indivíduo sem o genótipo, eliminando o defeito genético. Embora o transplante de medula óssea seja significativamente mais previsível do que era anos atrás, ainda há uma taxa de mortalidade expressiva (>10%) associada ao procedimento, e as implicações da doença enxerto-*versus*-hospedeiro crônica devem ser levadas em consideração. Essa estratégia fica geralmente reservada para os casos graves que apresentam crises falcêmicas recorrentes.

Embora ainda experimental, o tratamento farmacológico tem demonstrado pelo menos um sucesso parcial na β-talassemia e na anemia falciforme. Essa abordagem baseia-se na premissa de que qualquer medida que aumente a quantidade de moléculas de globina β-símiles nos eritrócitos é benéfica.[21] Diversos agentes antineoplásicos — citarabina, hidroxiureia, 5-azacitidina, interferona-γ, butiratos e EPO com ou sem hidroxiureia — têm sido utilizados para estimular a formação de hemoglobina F. A hemoglobina F transporta oxigênio de forma tão eficiente quanto a hemoglobina A, e contorna as anormalidades genéticas associadas à síntese de globina-β defeituosa. Além disso, a hemoglobina F suprime a polimerização da hemoglobina S e auxilia ainda mais a reduzir os efeitos da doença. Embora não promova cura, esse tratamento tem sido recomendado pelo National Institutes of Health para pacientes adultos, desde que haja um acompanhamento hematológico rigoroso, para reduzir as crises álgicas e as lesões de órgãos geradas pela anemia falciforme.[1]

VITAMINA B_{12}, ÁCIDO FÓLICO E ANEMIA MEGALOBLÁSTICA

Síndromes Carenciais

A vitamina B_{12} e o ácido fólico são dois suplementos nutricionais cruciais para a síntese normal de DNA. Quando um ou ambos os elementos estão deficientes, todas as células do organismo em alto grau de divisão celular, mas especialmente as células da medula óssea e do epitélio gastrointestinal, começam a apresentar dificuldades na proliferação e na diferenciação causadas pela inibição da mitose e da citocinese. Primariamente há comprometimento da síntese de DNA; as células resultantes apresentam elevada relação RNA/DNA, aumento dos compartimentos citoplasmáticos e formas nucleares imaturas não usuais. Na hematopoese, a deficiência faz com que as células assumam formas caracteristicamente macrocíticas e frequentemente ovais ou irregulares, que se assemelham às formas blásticas menos maduras — o que justifica o termo *anemia megaloblástica*. A síntese proteica também é negativamente afetada, resultando na formação de membranas celulares precárias e encurtamento da vida dessas células, fazendo com que a anemia também tenha um componente hemolítico.

Embora o diagnóstico da anemia megaloblástica seja realizado mais comumente por causa das alterações características nos eritrócitos, todos os tipos celulares hematopoéticos são acometidos, o que em alguns casos raros pode resultar em pancitopenia. As células derivadas da linhagem mieloide liberadas na corrente sanguínea podem incluir macro-ovalócitos, leucócitos polimorfonucleares hipersegmentados e plaquetas acima do tamanho normal. Dependendo de quais tipos celulares sejam afetados, pode haver não apenas fadiga clínica causada pela depressão da eritropoiese, mas também leucopenia e trombocitopenia, com risco aumentado de infecções (particularmente no trato urinário) e de hemorragias.

Embora o ácido fólico e a vitamina B_{12} tenham efeitos similares no desenvolvimento dos eritrócitos, a apresentação clínica geral de seus respectivos estados de carência difere muito. As similaridades surgem a partir do compartilhamento de uma via bioquímica comum. A principal diferença é que as manifestações neurológicas frequentemente ocorrem com a deficiência de vitamina B_{12}, mas não com a carência de ácido fólico. A deficiência de folato isoladamente é caracterizada por palidez, anemia, fadiga e glossite. A deficiência de vitamina B_{12} causa os mesmos sinais e sintomas apresentados pela carência de folato, mas também provoca síntese inadequada de mielina e alteração do epitélio no trato gastrointestinal. Os sintomas da deficiência de vitamina B_{12} incluem transtornos gastrointestinais, perda de peso, hepatomegalia, esplenomegalia e distúrbios neurológicos importantes relacionados a formação e manutenção inadequadas da mielina. Os sintomas de apresentação mais comuns incluem parestesia de nervos periféricos. Ocorre também redução da sensibilidade vibratória e da propriocepção. Os reflexos podem estar alterados e podem ocorrer distúrbios motores, incluindo fraqueza e perda do tônus de esfíncteres. As colunas posteriores são acometidas à medida que a doença progride, resultando em dificuldades de equilíbrio.

Nos casos avançados, a disfunção cerebral pode levar à perda da memória, confusão ou demência e a outras alterações neuropsiquiátricas. É fundamental que seja feito o diagnóstico correto e que se inicie o tratamento da deficiência da vitamina B_{12} precocemente, pois a maior parte desses achados neurológicos pode ser revertida nos estágios iniciais. Os pacientes portadores de casos mais avançados apresentam dano neurológico permanente. Ocasionalmente podem ocorrer alterações neurológicas sem haver distúrbios hematopoéticos.

Embora qualquer interrupção na síntese do DNA, maturação ou divisão das células-tronco da medula óssea possam dar origem à anemia megaloblástica, virtualmente todos os casos observados resultam clinicamente da deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico. As causas incluem ingesta insuficiente, absorção diminuída, utilização reduzida ou aumento da destruição de um ou de ambos nutrientes essenciais. Outras causas raras incluem o uso de agentes químicos que interferem no metabolismo das purinas (p. ex., agentes quimioterápicos) e um parasita intestinal, a tênia do peixe (*Diphylobothrium latum*), que compete e vence o hospedeiro pela utilização da vitamina B_{12} disponível.

Uma forma particular de deficiência de vitamina B_{12} é a *anemia perniciosa*. Historicamente, alguns pacientes anêmicos não respondiam à suplementação com ferro e sua doença era então classificada como "perniciosa", que significa fatal. Embora Addison e outros tenham descrito a anemia perniciosa no início do século XIX, apenas em 1926 Minot e Murphy[25] demonstraram a importância do fígado cru no tratamento dessa doença. Castle[4] demonstrou em 1927 que uma glicoproteína transportadora secretada na luz do intestino pelas células parietais tinha um papel crucial em reverter o curso letal da anemia perniciosa. Esse achado levou ao isolamento da vitamina B_{12}.

Vitamina B_{12}

Nutrição e características fisiológicas

Vitamina B_{12} é o termo genérico da cianocobalamina e da hidroxocobalamina, duas formas estáveis da cobalamina. As cobalaminas são compostos ímpares, pois eles são os únicos compostos orgânicos que contêm cobalto que se sabe existirem na natureza, e representam os únicos exemplos biológicos conhecidos de ligação entre metal e carbono. As cobalaminas são compostas por um anel corrina macrocíclico quase planar (similar à porfirina) ligado covalentemente a um átomo de cobalto trivalente e por quatro ligações coordenadas em uma forma semelhante às da ligação do ferro no heme (Figura 30-4).[24] O nucleotídeo 5,6-dimetilbenzimidazol está ligado perpendicularmente, abaixo dessa estrutura anular, ao anel corrina e ao átomo de cobalto, enquanto diversos grupamentos R acima do anel estão ligados apenas ao átomo de cobalto. Quatro formas da cobalamina possuem atividade bioquímica significativa *in vivo*. A cianocobalamina possui uma porção cianeto como seu grupamento R; a hidroxocobalamina possui um radical hidroxila. A hidroxocobalamina é convertida endogenamente originando desoxiadenosilcobalamina (grupamento R 5'-desoxiadenosil) ou metilcobalamina (grupamento R metila), a principal forma de cobalamina no plasma.

As cobalaminas são cofatores essenciais em três processos enzimáticos dos seres humanos. A desoxiadenosilcobalamina ativa a metilmalonil coenzima A (CoA) mutase, uma enzima mitocôndrica que converte a metilmalonil CoA potencialmente tóxica em succinil CoA, a qual é facilmente metabolizada. A metilmalonil CoA é produzida no catabolismo do propionato, que é formado durante a degradação da valina e da isoleucina. Na deficiência da vitamina B_{12}, acredita-se que o acúmulo de metilmalonil CoA resulta na síntese e no metabolismo aberrantes de aminoácidos, fazendo com que haja uma incorporação de ácidos graxos não fisiológicos nas membranas das células do sistema nervoso central, levando aos sintomas neurológicos já descritos.[2]

Em uma via enzimática distinta, a metilcobalamina opera como cofator para a metionina sintase, uma metiltransferase citoplasmática que converte a homocisteína e o 5-metil tetraidrofolato em metionina e tetraidrofolato. Conforme será discutido mais adiante, o tetraidrofolato é o precursor de muitos cofatores à base de folato, alguns dos quais são cruciais para a síntese de DNA. Quando há deficiência de vitamina B_{12}, há um acúmulo de 5-metil tetraidrofolato (derivado do folato da dieta) e declínio dos níveis de tetraidrofolato (o produto metabolicamente útil), que leva ao desenvolvimento de anemia megaloblástica. Uma vez que o ácido fólico é um fator comum, a vitamina B_{12} farmacológica pode, algumas vezes, melhorar a deficiência de ácido fólico e vice-versa. Conforme previamente mencionado, o ácido fólico isoladamente não é capaz de corrigir as alterações neurológicas associadas à redução da atividade da vitamina B_{12}. A deficiência de metionina, um aminoácido essencial cuja utilização diária é aproximadamente o dobro da ingestão dietética normal, pode contribuir para as alterações degenerativas do sistema nervoso que podem ocorrer na anemia perniciosa.

A terceira enzima dependente de vitamina B_{12} é a leucina 2,3-aminomutase, que permite a interconversão entre leucina e β-leucina. Até o presente não se sabe como a interrupção dessa via pode contribuir para causar doença humana.

A única fonte natural e comercial de cobalamina é a síntese por microrganismos. Muitos animais são capazes de utilizar a vitamina B_{12} produzida por suas próprias bactérias entéricas. Entretanto, uma vez que a síntese microbiana em humanos limita-se ao intestino grosso, uma região muito distal para que haja absorção eficiente, os seres humanos requerem captação de vitamina B_{12} exógena. Os alimentos ricos em vitamina B_{12} incluem mariscos, como ostras e moluscos (>10 μg/100 g de tecido), e carnes de órgãos de mamíferos (fígado, rim e coração). A dieta diária média contém de 5 a 30 μg de vitamina B_{12}, das quais 20% a 30% são absorvidos. A ingestão diária de 1 a 3 μg faz pouco mais do que compensar as perdas diárias, mas, normalmente, mais do que 1.000 vezes essa quantidade (até 4 mg) encontram-se armazenados no fígado.

A vitamina B_{12} é um composto altamente lipofóbico, e é altamente dependente de mecanismos de transferência para ser absorvida pelo trato gastrointestinal. O transporte de cobalamina é mediado por diversas proteínas distintas. Quando ingerida, a cobalamina liberada pelos alimentos interage primeiramente com as *proteínas R* no estômago. Essas proteínas ligam-se fortemente às moléculas de cobalamina, protegendo-as de degradação pelo ácido gástrico, mas elas não possuem qualquer capacidade de transportar a cobalamina pela mucosa entérica. À medida que o complexo proteína R–cobalamina se move em direção ao duodeno

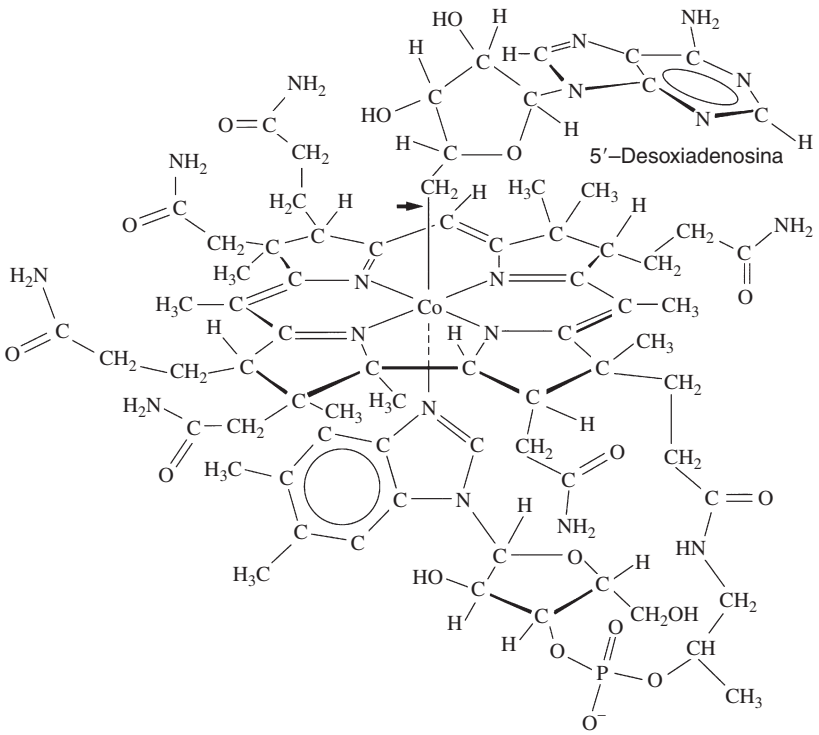


FIGURA **30-4** Estrutura do anel de corrina heme-símile da desoxiadenosilcobalamina, uma das formas de coenzima ativa da vitamina B_{12}. Os agentes terapêuticos atualmente disponíveis, a cianocobalamina e a hidroxocobalamina, possuem CN ou OH substituídas pelo grupamento 5'-desoxiadenosil na ligação indicada pela seta. A metilcobalamina (CH_3 substituído) e a desoxiadenosilcobalamina são formas ativas da coenzima. (Adaptado de McGilvery RW, Goldstein GW: *Biochemistry: a functional approach*, ed 3, Philadelphia, 1983, Saunders.)

e o pH se eleva, as proteases pancreáticas degradam a proteína R que envolve a cobalamina. A seguir, a cobalamina é absorvida pelo *fator intrínseco*, uma glicoproteína secretada pelas células parietais do estômago que possui propriedades específicas de ligação à cobalamina. O complexo fator intrínseco-cobalamina é carreado ao íleo, onde receptores altamente específicos presentes nas microvilosidades das células do íleo transportam esse complexo através da membrana celular. Nos enterócitos, o fator intrínseco é degradado, liberando a cobalamina. Um polipeptídeo plasmático denominado *transcobalamina II* liga-se à cobalamina para transportar a vitamina em direção à circulação porta.

Os receptores para esse complexo proteína-cobalamina são expressos difusamente, mas encontram-se em grande quantidade especialmente no fígado. Caso a vitamina seja requerida pelos tecidos, ela é captada pelas respectivas células por endocitose. Caso esteja em quantidades excessivas, a cobalamina é deslocada para os hepatócitos, onde será armazenada. Dentro da célula, a cobalamina é liberada pela ação de enzimas lisossômicas e a transcobalamina II é reciclada para ser utilizada posteriormente.

A transcobalamina II é a proteína transportadora ativa, e a maior parte da cobalamina circula ligada a duas outras transcobalaminas — I e III —, sendo a transcobalamina I a principal proteína ligadora. Sabe-se também que ambas as proteínas estão presentes em saliva, bile, leite e outros fluidos. Não se sabe se a transcobalamina I age no armazenamento de vitamina B_{12} ou se ela está envolvida na eliminação dos grupamentos corrinoides, os quais não têm utilidade. Gêneros alimentícios possuem outros compostos que contêm corrina, e foi proposta uma teoria de que a transcobalamina I liga-se a todos os compostos corrina e não apenas à vitamina B_{12}. Os complexos ligados são eliminados no intestino através da bile. No intestino, a vitamina B_{12} é reabsorvida com o auxílio do fator intrínseco, enquanto os outros compostos de corrina são eliminados com as fezes.

A recirculação êntero-hepática da cobalamina enfatiza a impressionante capacidade do organismo em reter cobalamina. A renovação (*turnover*) normal do hepatócito libera 3 a 4 μg de cobalamina na bile diariamente, mas a vitamina é rapidamente ligada novamente pelo fator intrínseco no intestino delgado e reabsorvida. São necessárias quantidades diárias muito pequenas de vitamina B_{12} na dieta. Contanto que a capacidade do organismo em transportar a cobalamina pela parede do intestino e de reabsorver a cobalamina secretada pela bile estejam intactas, uma dieta completamente desprovida de vitamina B_{12} pode não produzir sintomas clínicos por muitos anos.

Características fisiopatológicas

A deficiência de vitamina B_{12} pode ser de difícil diagnóstico. Tipicamente, o VCM dos eritrócitos encontra-se marcadamente aumentado (geralmente entre 110 a 140 fL). Caso haja anemia ferropriva simultaneamente, a combinação das anemias microcítica e macrocítica pode redundar em células com tamanho relativamente normal. Em outras situações, as células são normocíticas por motivos obscuros. O esfregaço de sangue periférico é alterado, mostrando anisocitose e poiquilocitose[iii], em conjunto com os macro-ovalócitos característicos. Os neutrófilos multilobulados são típicos. Também podem ser observadas alterações características de hemólise, como elevações plasmáticas de bilirrubina, lactato desidrogenase, ferro e da transferrina saturada. As concentrações séricas de vitamina B_{12} que em condições normais variam entre 150 a 350 pg/mL, baixam a menos de 100 pg/mL. Atualmente há grande interesse na mensuração dos níveis de homocisteína e de ácido metilmalônico como bons indicadores da carência de vitamina B_{12}, especialmente após a demonstração de que o aumento dos níveis de homocisteína é um fator de risco significativo para doença cardiovascular.[19]

É raro encontrar um indivíduo que apresente carência dietética de vitamina B_{12}, especialmente nos países do primeiro mundo. Apenas vegetarianos estritos que não ingerem qualquer produto animal (incluindo laticínios) podem apresentar insuficiência dietética. Mesmo nessas situações, pequenas quantidades de vitamina B_{12} podem estar disponíveis na dieta a partir de micro-organismos de legumes ou pela aplicação de cobalamina a produtos à base de

[iii]Nota da Revisão Científica: Também conhecida como *pecilocitose*.

grãos e cereais. Como previamente mencionado, a carência dietética pode levar anos até que se torne clinicamente evidente.

A malabsorção[iv] da cobalamina oriunda da dieta é um transtorno mais comum. Nesses pacientes, há um defeito nas proteínas transportadoras, de forma que não apenas a capacidade absortiva primária está diminuída ou abolida, como a capacidade do organismo em reciclar a cobalamina êntero-hepática também se encontra comprometida. Esses pacientes apresentam sintomas muito mais rapidamente, geralmente no prazo de três a seis anos. Existem três causas básicas: (1) produção inadequada de fator intrínseco no estômago; (2) alteração na capacidade do íleo de absorver o complexo fator intrínseco-cobalamina; e (3) doença pancreática, na qual há interrupção da transferência da cobalamina das proteínas R para o fator intrínseco.

A anemia perniciosa é uma doença autoimune hereditária na qual se desenvolvem anticorpos contra o fator intrínseco. Embora seja um problema hereditário, o paciente normalmente é de meia-idade ou mais velho, portador de gastrite atrófica crônica relacionada à idade. Os anticorpos (IgG ou IgM) podem ligar-se ao fator intrínseco e impedir a ligação da cobalamina, ou podem ligar-se ao complexo fator intrínseco-cobalamina impedindo que o mesmo se ligue aos receptores no íleo. Na forma clássica, também são encontrados outros problemas, como deficiência de IgA, insuficiência endócrina poliglandular e predisposição a carcinoma gástrico. Outras causas de redução da secreção gástrica, que resultam em uma condição semelhante à anemia perniciosa, incluem a gastrite não autoimune grave, a gastrite atrófica e a ressecção cirúrgica. A gastrectomia cirúrgica resulta em perda do fator intrínseco, geralmente proporcional à quantidade de estômago removido. A gastrectomia total ou quase total levam à deficiência de vitamina B_{12} e requerem terapêutica de suplementação.

Transtornos no íleo também podem promover deficiência de vitamina B_{12}. A estase luminal pode permitir o crescimento excessivo de bactérias entéricas, levando à síndrome da alça cega; a vitamina é "roubada" pela bactéria e fica indisponível para o hospedeiro. Outras condições como ressecção cirúrgica, carcinomas, doença de Crohn e outras doenças intestinais inflamatórias podem também induzir deficiência de vitamina B_{12}. Uma vez que a carência dessa vitamina resulta em diminuição da síntese de DNA nas células em rápida multiplicação, os próprios enterócitos começam a sofrer inibição de mitose e citocinese à medida que diminuem os níveis de cobalamina. Conforme a doença progride, ela se torna cada vez mais autoperpetuante, pois os enterócitos tornam-se defeituosos e perdem ainda mais sua capacidade de absorver cobalamina. A doença pancreática diminui a absorção de vitamina B_{12} por prejudicar a secreção de bicarbonato e de proteases pancreáticas necessárias na degradação do complexo proteína R–cobalamina no intestino delgado.

Por fim, determinados fármacos como o ácido *p*-aminosalicílico são capazes de reduzir a absorção de cobalamina. Doses muito elevadas de vitamina C podem fazer com que a vitamina B_{12} seja convertida em análogos sem utilidade, alguns dos quais podem ter atividade antivitamina B_{12}.[12] Foi demonstrado em porcos e em seres humanos que a exposição prolongada ao óxido nitroso resulta em anemia megaloblástica por inibição da atividade da metionina sintase. O óxido nitroso oxida irreversivelmente o átomo de cobalto exposto após a metilcobalamina, cofator da metionina sintase, ter transferido seu grupo metil para a homocisteína. Com isto, o óxido nitroso inativa a enzima de forma permanente.

Usos terapêuticos

São utilizadas várias preparações para a terapia com vitamina B_{12}, sendo as mais comuns aquelas à base de cianocobalamina e hidroxocobalamina. Ambas são administradas por via intramuscular ou subcutânea profunda. A hidroxocobalamina liga-se a proteínas mais fortemente e permanece em circulação por mais tempo, mas a forma mais popular é a cianocobalamina, dado que a hidroxocobalamina tem sido associada ao desenvolvimento de anticorpos contra o complexo transcobalamina II-vitamina B_{12}. A cianocobalamina e a hidroxocobalamina não devem ser administradas por via intravenosa.

A terapia com cobalamina oral é relativamente ineficaz e de elevado custo, pois necessita dos mesmos sistemas de transporte proteico que geralmente estão defeituosos. Em doses muito elevadas, quantidades suficientes de vitamina B_{12} podem ser passivamente absorvidas pela parede intestinal para corrigir algumas deficiências. Embora a vitamina B_{12} oral seja frequentemente formulada em conjunto com concentrado de fator intrínseco ou com extrato de fígado para auxiliar no processo de absorção, tais preparações não são recomendadas em substituição às preparações isoladas de cobalamina. A via oral fica geralmente reservada para pacientes que não toleram as injeções intramusculares

O tratamento inicial da anemia perniciosa envolve a administração duas vezes por semana de injeções intramusculares de vitamina B_{12} por diversos meses. Esse tratamento leva a uma rápida mudança na eritropoese da medula óssea, de megaloblástica para normoblástica (geralmente em dois a três dias), observando-se melhora no alívio da glossite, neurite e degeneração da medula espinal dentro de poucos meses. À medida que o quadro sanguíneo melhora, o intervalo entre as doses pode ser aumentado para duas ou três semanas. Uma vez que as reservas hepáticas são muito grandes após terem sido repostas, o paciente pode finalmente passar para uma terapia de manutenção que envolve uma injeção a cada um ou dois meses, mas a mesma deve ser continuada por toda a vida. O dano neurológico que não é revertido após 12 a 18 meses de tratamento deve ser considerado como permanente.

Doses elevadas de cobalamina são prontamente eliminadas na urina e em menor grau nas fezes. Não existem relatos de efeitos tóxicos gerados pela cianocobalamina ou pela hidroxocobalamina além de respostas alérgicas ocasionais a impurezas nas preparações. Não existem evidências de que altas doses de cianocobalamina resultem em envenenamento por cianeto.

Ácido Fólico

Nutrição e características fisiológicas

Durante o transcurso das tentativas de isolamento da vitamina B_{12} para tratamento de outra forma de anemia macrocítica própria de mulheres hindus, foi reconhecido e isolado um fator hematopoético distinto, o ácido fólico (folacina ou ácido pteroilglutâmico).[36] Uma vez que o quadro hematológico produzido pela deficiência de vitamina B_{12} é quase indistinguível da deficiência de ácido fólico, não é surpresa que os caminhos da descoberta desses dois fatores antianêmicos essenciais tivessem sido tão entrelaçados.

Embora não seja usualmente referido como tal, o ácido fólico encaixa-se na definição de vitamina. Ele ocorre largamente na natureza sob a forma de conjugados de poliglutamato, mas é um nutriente essencial para humanos em escala de microgramas. O ácido fólico é formado a partir do ácido glutâmico, do ácido *p*-aminobenzoico e da pterina, conforme se observa na Figura 30-5. Vegetais verdes frescos (p. ex., aspargos, brócolis, espinafre e alface) são fontes excelentes de ácido fólico. Frutas como bananas, limões e melões possuem quantidades elevadas e fígado, rim, leveduras e cogumelos são também abundantes em conjugados de folato. O cozimento prolongado destrói o ácido fólico, especialmente quando os conjugados estão diluídos em solução aquosa.

A absorção ocorre principalmente no jejuno proximal e depende de carboxipeptidases (conjugados) específicas na membrana da mucosa que hidrolisam os poliglutamatos da dieta para produzir ácido fólico. Na mucosa, o ácido fólico é reduzido pela diidrofolato redutase e metilado a 5-metil-tetraidrofolato antes de

[iv]Nota da Revisão Científica: Há certa contenda (no bom sentido) entre os termos *malabsorção* e *má-absorção*. À força de continuamente vermos essa formação em inglês (*malformation*, *malnutrition*, *malocclusion*, *malrotation*, *maldigestion*, *malabsortion* etc.), termina-se mais ou menos tacitamente por aceitar o aportuguesamento dessas formas. Quanto à forma "má-absorção", a questão de usar ou não hífen depende do contexto da frase. Quando dizemos, p.ex., que "nos gastrectomizados à Billroth II existe má absorção de ferro", devemos escrever má absorção sem hífen. Ao nos referimos, entretanto, à "síndrome de má-absorção" deve-se usar hífen, pois, neste caso, trata-se de um nome composto que designa uma síndrome bem definida em patologia do trato digestório. (Para uma discussão completa, consultar o link http://usuarios.cultura.com.br/jmrezende/mabsor%C3%A7%C3%A3o.htm, acessado em novembro/2010).

atingir a circulação sanguínea. Quando chega aos tecidos, o composto é desmetilado pela metionina sintase dependente de vitamina B_{12}. O produto, o tetraidrofolato, é conjugado com estruturas de 1 carbono para produzir diversas formas de coenzimas ativas que são essenciais para a síntese de purinas e timidilato. O tetraidrofolato está também envolvido nas reações de conversão de diversos aminoácidos. A Figura 30-6 ilustra as principais vias metabólicas e as interações entre folato e vitamina B_{12}.

A necessidade diária mínima de folato para seres humanos é de aproximadamente 50 μg; porém, em função de sua absorção incompleta e das necessidades especiais para mulheres lactantes e determinados indivíduos, recomenda-se uma ingestão diária de 400 μg de folato livre. O folato é armazenado em certa proporção nas células sob a forma de poliglutamatos, principalmente como pentaglutamato, e é reciclado através da via entero-hepática de forma similar à cobalamina. Todavia, o processo reabsortivo é muito menos eficiente do que com a vitamina B_{12} e a ingestão deficiente no espaço de um mês pode manifestar-se como anemia megaloblástica.

Características fisiopatológicas

A deficiência de ácido fólico tem o mesmo perfil hematológico da deficiência de cobalamina. Conforme previamente mencionado, a deficiência de ácido fólico causa anemia megaloblástica, essencialmente sem levar a manifestações hematológicas. Nos pacientes com carência de folato, as concentrações séricas do mesmo são inferiores a 3 ng/mL, e o folato eritrocitário encontra-se abaixo de 150 ng/mL.

Apesar do fato de os folatos estarem presentes em abundância em muitos alimentos, a deficiência ainda ocorre em virtude de muitas causas distintas. Várias síndromes de malabsorção prejudicam a absorção de ácido fólico pelo intestino. A fenitoína e outros fármacos anticonvulsivantes, os contraceptivos orais e os fármacos antimaláricos podem causar deficiência de folato por inibirem a conjugação do folato na parede do intestino. Os antimetabólitos metotrexato e trimetoprima inibem a diidrofolato redutase, e seu uso prolongado leva ao desenvolvimento de anemia megaloblástica.

Indivíduos idosos e aqueles com baixo nível socioeconômico podem ter ingesta inadequada de folato, simplesmente devido a uma nutrição deficiente. O cozimento excessivo de alimentos que contêm folato, se realizado de forma rotineira, pode levar à deficiência de folato. A gravidez aumenta de forma importante as necessidades maternas de folato, e uma dieta com as quantidades mínimas pode ser inadequada para atingir a crescente demanda do feto. A deficiência de folato materna, em especial antes da concepção, tem sido implicada no aparecimento de defeitos do fechamento do tubo neural do feto, como a *spina bifida*. Doenças debilitantes crônicas como o câncer e doenças mieloproliferativas podem predispor a que o paciente desenvolva deficiência de ácido fólico. O alcoolismo e outras doenças hepáticas estão definidamente correlacionados com a deficiência de folato, causada geralmente por um mau estado nutricional, má absorção através da parede intestinal e depleção das reservas hepáticas.

Tratamento com folato

A deficiência de folato pode ser frequentemente tratada com suplementos dietéticos simples, como uma porção adicional de frutas frescas diariamente. A vitamina está disponível na forma de comprimidos, está incluída na maioria das preparações multivitamínicas, e é fornecida para injeção na forma de folato de sódio ou de sais de cálcio de ácido folínico (fator citrovorum) sob o nome genérico de leucovorina (Fig. 30-5). O leucovorin tem sido utilizado para contrabalançar os efeitos dos antagonistas do ácido fólico (p. ex., o metotrexato e a trimetoprima, inibidores da diidrofolato redutase) utilizados na quimioterapia do câncer e para a malária. Um estudo demonstrou que o simples uso do ácido fólico ou do ácido folínico melhorou de forma importante os efeitos colaterais do tratamento com metotrexato em pacientes com artrite reumatoide, permitindo melhor tolerância ao agente quimioterápico.[34] A resposta à terapia com ácido fólico oral é rápida e é observada uma melhora no quadro hematológico em cinco a 10 dias após o início da administração diária de ácido fólico. Não foram relatados efeitos adversos que pudessem ser atribuídos diretamente ao ácido fólico.

FATORES DE CRESCIMENTO HEMATOPOÉTICOS

Talvez o avanço mais empolgante no tratamento farmacológico da anemia e das anomalias correlatas tenha sido a introdução dos fatores de crescimento hematopoéticos no arsenal terapêutico. Numerosas doenças e anomalias iatrogênicas podem fazer com que todo ou parte do sistema hematopoético produza células insuficientes; o resultado disso é geralmente uma pancitopenia com diferentes graus de depressão das linhagens celulares individuais. Exemplos das condições causais incluem as muitas formas de

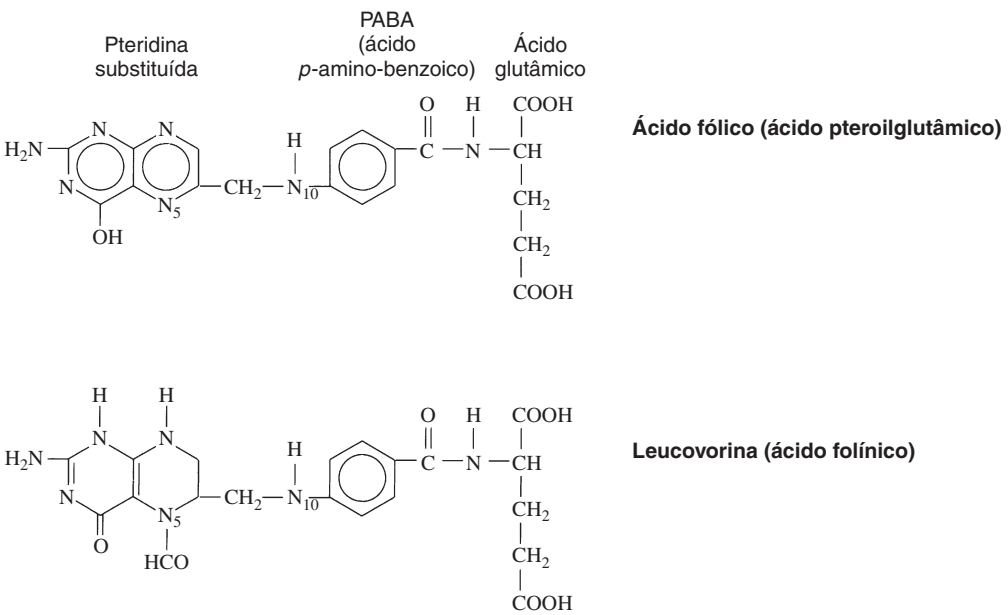


FIGURA **30-5** Fórmulas estruturais do ácido fólico e da leucovorina.

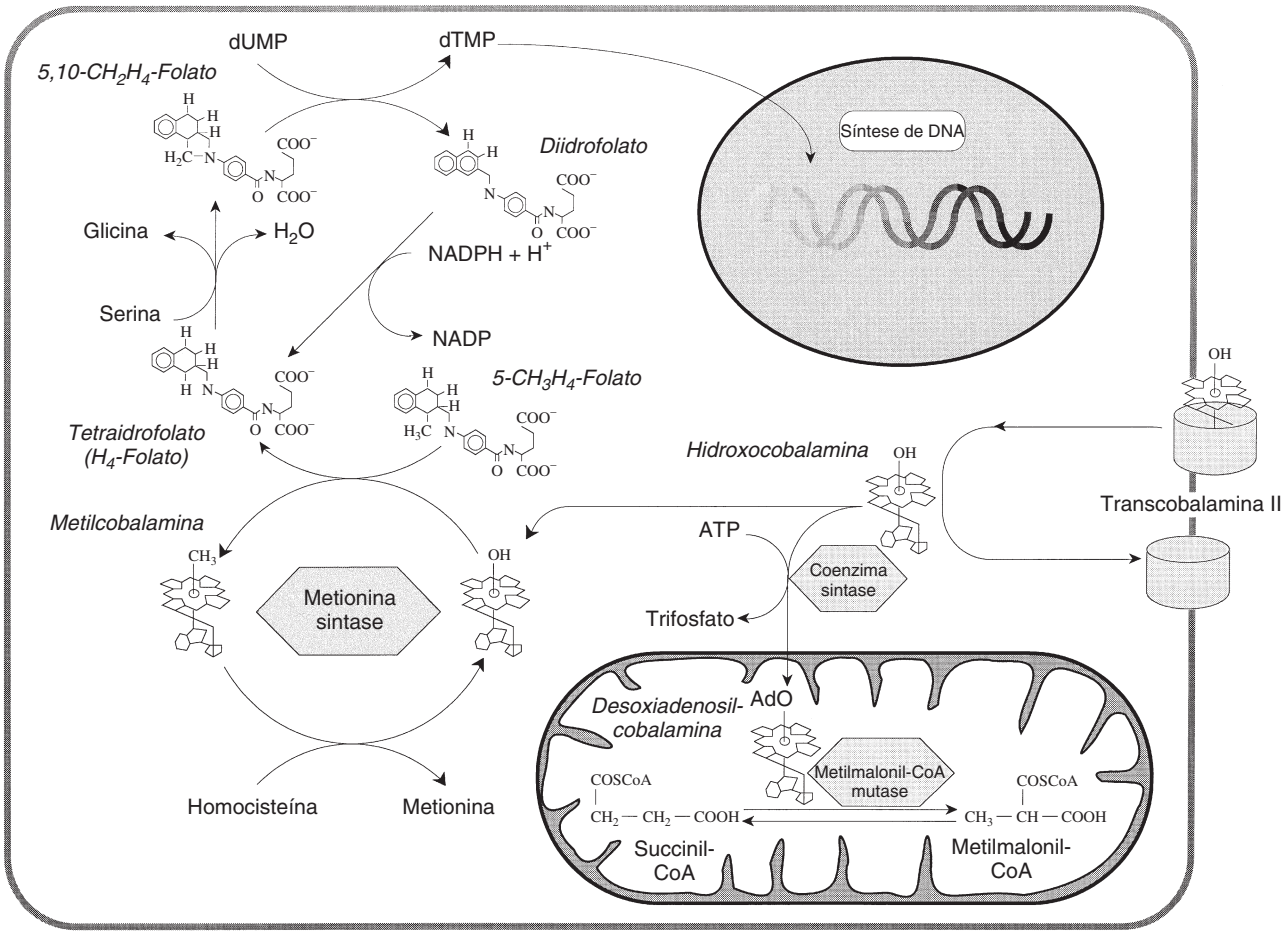


FIGURA **30-6** Principais vias do metabolismo do folato e da vitamina B_{12}. Os folatos oriundos da dieta são convertidos em 5-metil-tetraidrofolato (*5-CH_3H_4 folato*). A desmetilação pela enzima metionina sintase produz tetraidrofolato, um aceptor de unidades de carbono único no metabolismo da histidina (não demonstrado) e da serina. Os produtos de folato dessas reações fornecem unidades de carbono para a síntese de purinas e, como mostrado para o 5,10-metilenotetraidrofolato (*5,10-CH_2H_4 folato*), para a conversão do desoxiuridilato (*dUMP*) em timidilato (*dTMP*). A vitamina B_{12}, transportada para a célula pela transcobalamina II na forma de hidroxocobalamina, é convertida em metilcobalamina e desoxiadenosilcobalamina, cofatores necessários para a metionina sintase e para a metilmalonil CoA mutase. *AdO*, Estrutura desoxiadenosil; *NADP*, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato; *NADPH*, nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato reduzida.

leucemia, doenças mieloproliferativas, linfomas, anemia aplástica e doença renal em estágio terminal. A pancitopenia pode também ser causada por terapias como a quimioterapia citotóxica, a radiação ionizante, o transplante de células-tronco e o transplante de medula óssea. Outras causas incluem os efeitos colaterais de fármacos como sulfonamidas, fenitoína, zidovudina e carbamazepina. No passado, o único recurso era transfundir o paciente com sangue total ou a reposição dos componentes do sangue apropriados; nos casos mais graves podia ser necessário o transplante de medula óssea. Embora não tenha sido a solução para todos os problemas, a introdução de diversos fatores de crescimento hematopoéticos reduziu de forma importante a necessidade de hemotransfusão em muitos pacientes portadores de diversas formas de depressão hematopoética. Todos esses produtos são derivados de seus respectivos genes humanos que foram subclonados em sistemas de expressão de mamíferos, bactérias ou de leveduras, de modo a se obter esses fatores em grandes quantidades.

Eritropoetina/Darbepoetina

Fundamentos e características fisiológicas

A eritropoetina (EPO) foi o primeiro fator de crescimento a ser identificado e clonado de forma bem-sucedida em um vetor recombinante. O gene localiza-se no cromossomo 7q11-22, e a proteína endógena final é uma glicoproteína que contém 165 aminoácidos com um peso molecular de 30.400 Da. A EPO nativa é formada principalmente nos rins e, em menores proporções, no fígado.[8] É o maior regulador humoral da produção de hemácias e não parece ter qualquer efeito sobre outras linhagens celulares.

A expressão da EPO é regulada no rim em resposta à pressão parcial local de oxigênio através de mecanismos de sinalização apenas parcialmente elucidados, mas suspeita-se de que haja envolvimento de uma proteína heme sensível ao oxigênio ligada à membrana.[11] A EPO recém-formada desloca-se para a medula óssea, onde liga-se aos receptores de EPO nas membranas celulares das células-tronco mieloides, fazendo com que as células, na presença de outros fatores reguladores, se diferenciem em eritroblastos e, por fim, em eritrócitos. Uma vez comprometidas com a linhagem eritrocítica, essas células se tornam dependentes contínuas da EPO para sua sobrevivência. Caso a EPO seja removida, as células morrem dentro de um ou dois ciclos. Como resultado, postulou-se que a EPO possa ser mais um inibidor de apoptose do que um estímulo à diferenciação. A sensibilidade da medula óssea à EPO depende da disponibilidade de ferro; diversos mediadores inflamatórios inibem a secreção de EPO e o estímulo das células-tronco.

Características fisiopatológicas

Em determinados estados patológicos, a síntese da EPO pode estar prejudicada (como na doença renal em estágio terminal), a proteína pode ser depurada prematuramente (como ocorre na anemia associada à artrite reumatoide) ou as células-tronco alvo podem não responder à EPO (como ocorre em algumas doenças mieloproliferativas). Em todos os casos de redução da síntese ou cata-

bolismo acelerado, os níveis plasmáticos de EPO estão baixos. Caso o problema seja uma redução da responsividade tecidual, os níveis plasmáticos de EPO podem estar aumentados em cerca de 100 vezes acima do normal.

Uso terapêutico

Atualmente estão disponíveis duas formas de EPO farmacológica. A forma recombinante da glicoproteína endógena, conhecida como *epoetina alfa*, está disponível há vários anos e tem sido bem tolerada. Essa forma geralmente requer administração intravenosa ou subcutânea três vezes por semana. A darbepoetina alfa, uma forma mais recente, foi aprovada para uso e requer administração de apenas uma dose semanal. A darbepoetina contém cinco cadeias de oligossacarídeos N-ligados em vez de apenas três dessas cadeias como ocorre na epoetina. Seu perfil farmacológico é similar ao da epoetina alfa.

Ambas as formas de EPO estão atualmente aprovadas para uso na anemia da insuficiência renal crônica e da quimioterapia do câncer. A epoetina alfa também tem sido intensamente estudada para uso em diversas outras condições que resultam em anemia ou pancitopenia para as quais há produção de EPO insuficiente em relação às necessidades metabólicas do paciente. Um estudo demonstrou que o uso de EPO com suplementação de ferro melhorou significativamente o estado de saúde de pacientes portadores de insuficiência cardíaca congestiva e anemia. Os pacientes tratados experimentam uma relativa melhora nos níveis séricos de creatinina e da fração de ejeção do ventrículo esquerdo, causando melhora da função renal e menor necessidade de diuréticos. Os autores concluíram que a correção da anemia aumenta substancialmente a função cardíaca nesses pacientes.[31]

O mais consistente efeito da epoetina alfa é observado quando os níveis de EPO plasmática estão baixos, embora a EPO exógena também tenha sido usada com sucesso no tratamento de algumas condições nas quais os títulos endógenos já se encontram elevados, e as células-tronco alvo parecem ser resistentes aos efeitos dessa proteína. A epoetina alfa é também utilizada no tratamento da anemia crônica associada à síndrome da imunodeficiência adquirida, mas os resultados têm sido inconsistentes. O lado positivo é que a epoetina alfa pode frequentemente estabilizar o perfil hematológico de um paciente o suficiente para retomar o tratamento com a zidovudina. A zidovudina causa depressão da medula óssea, complicando a anemia a ponto de ser necessária a suspensão desse fármaco.

A epoetina alfa é eventualmente utilizada para preparar pacientes para a doação de sangue autólogo antes de cirurgias eletivas. Nessas situações, é realizada a flebotomia normalmente no paciente e este é submetido a um curso de epoetina alfa por poucas semanas antes da cirurgia. Imediatamente antes da cirurgia, o paciente pode ser novamente flebotomizado para maximizar a produção disponível de sangue autólogo. A epoetina alfa também tem sido utilizada em pacientes que necessitam de hemoderivados, mas que não permitem hemotransfusões por motivos religiosos. As soluções de epoetina alfa contêm albumina humana, um produto do sangue, razão pela qual tais pacientes podem ainda recusar o tratamento, a menos que seja utilizado outro diluente.

A epoetina alfa pode ser administrada por via intravenosa, mas prefere-se a via subcutânea em função da maior persistência de cada dose no plasma. (A epoetina alfa tem meia-vida de seis a nove horas após infusão intravenosa, mas após administração subcutânea passa a ser de 24 a 30 horas.) Menores quantidades da medicação necessitam ser administradas, resultando em menor custo e menos efeitos adversos. As contraindicações para o uso da epoetina incluem a hipertensão não controlada e a alergia à albumina ou a produtos derivados de células de mamíferos. As reações adversas incluem o agravamento de hipertensão preexistente, crises convulsivas, cefaleia e náuseas. O insucesso com epoetina alfa resulta mais comumente do desenvolvimento de deficiência significativa de ferro causada por aumento da produção de hemoglobina. Por esse motivo, deve ser realizado monitoramento de rotina das reservas de ferro (TIBC, ferro, ferritina) e prescrita suplementação de ferro quando necessário. A velocidade de elevação do hematócrito não deve exceder 4% por semana, de modo a evitar-se depleção das reservas de ferro. Em geral observam-se resultados significativos no prazo de duas a seis semanas.

Fatores de Crescimento Mieloides

Fundamentos e características fisiológicas

Diversos fatores de crescimento adicionais tiveram atualmente seu uso aprovado pela U.S. Food and Drug Administration. O fator estimulante de colônias de granulócitos (*granulocyte colony-stimulant fator*, G-CSF) e o fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos (*granulocyte-macrophage colony-stimulant fator*, GM-CSF) são cruciais para o desenvolvimento inicial e intermediário da linhagem mieloide da hematopoese. O G-CSF é um fator de crescimento linhagem-específico para a linhagem dos neutrófilos, enquanto o GM-CSF é um estimulador de granulócitos e monócitos (também com algum efeito sobre eritrócitos e megacariócitos; Fig. 30-1). Além de aumentar o número de neutrófilos, ambos também ativam os neutrófilos e os monócitos/macrófagos nos tecidos. Seus nomes são derivados de sua capacidade em estimular a formação de colônias de células-tronco hematopoéticas quando cultivadas em meios semissólidos.

O G-CSF recombinante, que recebeu o nome genérico de *filgrastim*, é sintetizado em um sistema de expressão bacteriana de *Escherichia coli*. É um polipeptídeo composto por 175 aminoácidos. O derivado peguilado *pegfilgrastim* é produzido por ligação covalente entre uma grande estrutura de polietileno glicol e o polipeptídeo ativo.

O G-CSF liga-se a receptores presentes na superfície celular dos pró-granulócitos e estimula sua proliferação e maturação. Sabe-se que as células mais diferenciadas possuem duas ou três vezes mais receptores para G-CSF em sua superfície, o que parece correlacionar-se com o aumento da atividade funcional na presença do fármaco. Até o presente não se sabe o mecanismo pelo qual o G-CSF suprarregula a transcrição no núcleo, mas parte do benefício terapêutico deste fármaco deriva do estímulo da atividade e aumento da contagem dos neutrófilos.

A forma comercialmente disponível do GM-CSF é um glicopeptídeo que contém 127 aminoácidos com uma leucina substituída na posição 23; seu nome genérico é *sargramostim*. Assim como o G-CSF, o GM-CSF estimula a proliferação terminal e a diferenciação da linhagem granulocítica, porém diferentemente do G-CSF, estimula também a linhagem monocítica. Como ocorre com o G-CSF, não se conhece o mecanismo pelo qual ocorrem as alterações intracelulares. Parece, no entanto, requerer o estímulo da interleucina-3 (IL-3) para a resposta máxima de diferenciação.[16]

Quatro outros fatores de crescimento foram clonados, purificados e estão disponíveis para investigação laboratorial e para uso clínico. São eles o fator de células-tronco (*stem cell fator*, SCF), o fator estimulante de colônias de monócitos/macrófagos (*monocyte/macrophage colony-stimulant fator*, M-CSF), a trombopoetina (*thrombopoietin*, TPO) e a IL-3. Esses quatro, em conjunto com o G-CSF e o GM-CSF, englobam os seis agentes estimuladores "clássicos" conhecidos do sistema hematopoético.

O SCF recebeu o nome genérico de *ancestim*. Como o próprio nome implica, o SCF é crucial para a sobrevivência e proliferação das células primordiais pluripotentes/multipotentes e das células-tronco mieloides/linfoides. As células-tronco imaturas produzem e "se autoestimulam" com sua própria produção de SCF de modo a manter uma população suficiente de células pluripotentes/multipotentes para manter a medula óssea com as reservas adequadas de precursores para as várias vias de diferenciação. O SCF isoladamente não direciona as células-tronco para a maturação, mas mantém sua imaturidade. Quando em conjunto com outros fatores de crescimento, o SCF age sinergicamente para impulsionar as células em direção a uma via comprometida, na qual a maioria desses intermediários iniciais começam a perder suas necessidades por esse fator em particular. Na medida em que as células continuam a dirigir-se no sentido da maturação, o SCF não é mais necessário.

O M-CSF, como o próprio nome indica, promove o crescimento e a diferenciação das células progenitoras de monócitos, mas apenas em concentrações elevadas. No entanto, o mais importante pode ser sua capacidade de ativar a citotoxicidade dos monócitos/macrófagos, conforme demonstrado por sua capacidade de prolongar a sobrevida de pacientes com infecções fúngicas invasivas.[28] Permanece a ser esclarecido o modo pelo qual o

M-SCF pode significativamente diferir em termos funcionais em comparação ao GM-CSF.

Duas formas da TPO foram testadas. A primeira é uma glicoproteína humana recombinante que contém o comprimento completo de 332 aminoácidos conhecida como *rhTPO*. A outra é uma forma peguilada truncada da proteína com 163 aminoácidos, na qual o domínio N-terminal de ligação do receptor está intacto. É conhecida como *fator de crescimento e desenvolvimento de megacariócito peguilado* (*pegylated megakaryocyte growth and development factor*, PEG-MGDF). A TPO estimula a linhagem megacariocítica, o que resulta em aumento em cerca de 10 vezes na produção de plaquetas. Até o presente, a medicação tem sido utilizada na quimioterapia de pacientes com câncer para acelerar a recuperação das plaquetas após terem sido atingidas as contagens mais baixas. As versões completa e truncada parecem funcionar com a mesma eficácia, mas em alguns pacientes a PEG-MGDF promove o desenvolvimento de anticorpos neutralizantes.

A IL-3 é codificada por um gene localizado próximo ao gene para o GM-CSF. O aporte endógeno é essencialmente oriundo de linfócitos T ativados, de mastócitos e de células *natural killer*.[10] A IL-3 é um fator de crescimento hematopoético de várias linhagens, de amplo espectro, importante na iniciação dos estágios precoces e intermediários da diferenciação hematopoética. Parece ser uma desencadeadora precoce crucial do desvio das células-tronco pluripotentes/multipotentes para qualquer das vias de diferenciação mieloide. A IL-3 medeia seus efeitos através de receptores de ácido retinoico (vitamina A).[16] Quando há um "empurrão" nessa via, as células mostram um comprometimento irreversível e seguem para se tornarem um dos troncos mieloides que posteriormente se diferenciam nas linhagens granulocíticas, eritroides, monocíticas ou megacariocíticas. A IL-3 por si só tem pouca atividade de diferenciação, mas parece estar envolvida no primeiro passo crucial de fazer com que as células-tronco saiam do estágio pluripotencial/multipotencial. À medida que as células maturam, tornam-se menos dependentes da ação da IL-3.

A oprelvecina, forma recombinante da interleucina-11 (IL-11), é o primeiro fator de crescimento a receber aprovação para o tratamento da trombocitopenia. A IL-11 é produzida pelos fibroblastos e pelas células do estroma na medula óssea. Liga-se a receptores específicos, mas age em conjunto com outros fatores de crescimento para estimular o crescimento de linhagens celulares mieloides e linfoides. O benefício terapêutico principal é uma redução significativa na necessidade de transfusão de plaquetas nos pacientes sob quimioterapia para câncer de origem não mieloide.

Características fisiopatológicas

Qualquer doença ou intervenção terapêutica que afete adversamente o sistema hematopoético pode causar leucopenia, trombocitopenia ou pancitopenia. Estados congênitos ou adquiridos de falência da medula óssea, neoplasias hematopoéticas, quimioterapia antineoplásica e terapia com radiação ionizante de corpo inteiro são as causas mais comuns de alteração da hematopoese.

Uso terapêutico

A principal indicação para o uso dos fatores de crescimento mieloide, G-CSF e GM-CSF é estimular ou acelerar a recuperação da medula óssea (em especial dos neutrófilos) após doença ou tratamento clínico. A TPO também tem sido utilizada para acelerar a recuperação da contagem das plaquetas em pacientes portadores de trombocitopenia. Quando utilizados dessa forma, a janela de imunossupressão e vulnerabilidade hemorrágica dos pacientes leucopênicos e trombocitopênicos foi significativamente estreitada, melhorando de forma importante as chances de sobrevivência, paralelamente à diminuição da morbidade.

O filgrastim administrado por via intravenosa ou subcutânea é geralmente bem tolerado, sendo a dor óssea seu efeito colateral mais comum, que desaparece com a suspensão da medicação. Reações graves raras incluem a anafilaxia e a rotura esplênica. O pegfilgrastim é administrado em dose única subcutânea após a quimioterapia.

O sargramostim é administrado por via intravenosa. Nas doses convencionais, esse agente não altera significativamente os megacariócitos (e os trombócitos) ou as linhagens eritrocíticas. Todavia, possui efeitos adversos significativamente mais graves, especialmente nas doses mais elevadas. Os efeitos adversos mais comuns incluem mal-estar, artralgia, mialgia e aumento da permeabilidade vascular, o que pode levar ao desenvolvimento de derrames pleurais e pericárdicos.

O SCF é geralmente administrado em conjunto com o filgrastim e o sargramostim. Seu uso ainda é limitado; os efeitos colaterais associados à sua administração incluem febre, calafrios, *rash* cutâneo, mialgia, irritação no local da injeção e edema. Em doses elevadas, pode produzir ativação de mastócitos com sintomas associados.[35] A IL-3 é geralmente administrada por via subcutânea em doses diárias em conjunto com o GM-CSF e tem sido bem tolerada.

A oprelvecina é injetada diariamente durante três semanas após ser completado um curso de quimioterapia. O objetivo terapêutico é atingir uma contagem de plaquetas de 50.000/μL. O comprometimento da eliminação renal de Na^+ pode levar à retenção de líquidos, hipocalemia, edema de pulmão e arritmias atriais.

SUBSTITUTOS DE HEMÁCIAS E EXPANSORES PLASMÁTICOS

Nos últimos anos houve um aumento considerável das pesquisas com foco no desenvolvimento de produtos que possam substituir o sangue de forma temporária.[9] À medida que a população aumenta e envelhece, que as cirurgias se tornam mais sofisticadas e que os tratamentos (p. ex., o tratamento do câncer) afetam cada vez mais a função da medula óssea, é necessário o uso de mais produtos hemoderivados para esses procedimentos. Alguns pacientes possuem tipos sanguíneos raros, os quais simplesmente não estão disponíveis em quantidades significativas em seus hospitais. Podem ser necessárias grandes quantidades de sangue (≥20 U) de forma emergencial em grandes traumas e, o rastreamento, a tipagem e o teste cruzado requerem tempo para ser realizados. Em caso de guerra ou desastres naturais, a necessidade urgente de sangue pode facilmente ultrapassar as reservas de hemoderivados. O rastreamento do sangue para o risco de transmissão de doenças tem se tornado cada vez mais complexo (e dispendioso) e ainda é problemático para alguns vírus; com isso, frequentemente não é realizado em alguns países do terceiro mundo. Por fim, indivíduos pertencentes a alguns grupos religiosos não aceitam transfusão de hemoderivados provenientes de outra pessoa.

Por causa desses problemas, foram desenvolvidos diversos produtos para servirem como sangue artificial, capazes de ligar oxigênio e auxiliar a troca gasosa nos pulmões e nos tecidos periféricos. Embora *sangue artificial* seja tecnicamente um termo errôneo (pois esses compostos não possuem quaisquer dos constituintes celulares, imunológicos, hemostáticos ou hormonais do sangue total), eles têm a vantagem potencial de poderem ser produzidos em larga escala sem a preocupação de contaminação viral. Muitos desses compostos podem ser armazenados por períodos prolongados e podem ser administrados em áreas externas, e servem como uma ponte de emergência para manter o paciente vivo até que possam ser encontradas soluções melhores. Um objetivo menos ambicioso é o de utilizar coloides artificiais para auxiliar a manter normais o volume e a pressão oncótica do sangue após hemorragia aguda. Esses produtos podem ser divididos em preparações à base de hemoglobina e expansores plasmáticos.

Hemoglobina

A primeira investida na direção de compostos transportadores de oxigênio foi a de preparar soluções de tetrâmeros de hemoglobina ($\alpha_2\beta_2$). O racional constituía em purificar as moléculas de hemoglobina para evitar os determinantes antigênicos (ABO) encontrados na membrana dos eritrócitos, além de inativar quaisquer vírus que pudessem estar presentes. Todavia, rapidamente tornou-se claro que após a hemoglobina ser removida do eritrócito, suas propriedades modificam-se significativamente.[29] A hemoglobina tetramérica livre tem afinidade muito maior pelo oxigênio (*i.e.*, há um desvio para a esquerda na curva de dessaturação da oxiemoglobina) em virtude da ausência do 2,3-difosfoglicerato encontrado nos eritrócitos, o qual reduz alostericamente a afinidade da

hemoglobina pelo oxigênio. Além disso, a hemoglobina livre injetada rapidamente se dissocia em uma forma dimérica ou monomérica que é removida do plasma pelos rins, frequentemente levando à lesão renal caso existam dímeros suficientes. Por fim, o efeito oncótico das moléculas de hemoglobina livre no plasma limita de forma importante a quantidade da mesma que pode ser administrada de forma segura. Com isso, têm sido investigados diversos produtos à base de hemoglobina modificada em uma tentativa de contornar esses problemas.[29]

A primeira modificação realizada foi polimerizar a hemoglobina através da ligação cruzada das cadeias α ou β em poliemoglobina. Nessa forma, os tetrâmeros normais de hemoglobina são estabilizados intramolecularmente, impedindo a degradação em dímeros, ao mesmo tempo em que eles são ligados intermolecularmente a outros tetrâmeros para formar polímeros, geralmente com três a seis tetrâmeros cada. Essas abordagens resultaram em moléculas significativamente maiores que eram muito mais difíceis de ser eliminadas, gerando meias-vidas significativamente maiores (30 horas). A hemoglobina foi também modificada para ter uma menor afinidade pelo oxigênio, através da piridoxilação da cadeia globina β. Foi demonstrado que essas soluções de hemoglobina modificada proporcionaram suporte à vida após transfusão quase completa em babuínos e ovelhas.[30] Os resultados não foram tão promissores nos ensaios clínicos em seres humanos. Alguns ensaios clínicos foram interrompidos por causa dos efeitos adversos graves, que incluíam insuficiência renal e dispneia. As moléculas de hemoglobina precipitavam-se no ambiente ácido do ramo ascendente da alça de Henle, causando lesão renal.

Pesquisas adicionais indicaram que a maioria dos problemas com as preparações à base de poliemoglobina eram causados por uma porcentagem significativa de tetrâmeros isolados (existentes entre os politetrâmeros) fazendo ligações cruzadas intramolecularmente.[6] A remoção dessas unidades isoladas gerou resultados muito melhores. Foram desenvolvidas duas preparações que essencialmente eliminam os tetrâmeros únicos: ligação cruzada entre o glutaraldeído e a poliemoglobina piridoxilada humana e a ligação cruzada entre a *o*-rafinose e a poliemoglobina humana. (Existe uma preocupação sobre a possível transmissão da encefalopatia espongiforme bovina, ou "doença da vaca louca"; todavia, o fabricante obtém a hemoglobina a partir de um único rebanho controlado, o qual é meticulosamente rastreado para a presença de príons.[6, 23]) Essas últimas gerações de produtos à base de poliemoglobina têm sido promissores em ensaios clínicos de fase III. Eles são bem tolerados, proporcionam melhor oxigenação do plasma do que eritrócitos na microvasculatura e são passíveis de armazenamento por mais de um ano mantendo bons resultados.[6]

Em uma manobra completamente diferente, os tetrâmeros de hemoglobina ($\alpha_2\alpha_2$) humana recombinante foram sintetizados em *E. coli*.[13] Esses tetrâmeros previnem efetivamente a degradação a dímeros e possuem um bolso de 2,3-difosfoglicerato modificado que gera uma curva de dissociação do oxigênio mais favorável. Nos ensaios clínicos esse produto demonstrou vasoatividade significativa, pois ele remove do meio o óxido nítrico, um potente vasodilatador. A hemoglobina normal ($\alpha_2\beta_2$) libera óxido nítrico a partir de seus resíduos de cisteína sempre que o oxigênio se desprende, o que causa vasodilatação capilar e facilita a oxigenação. Esses tetrâmeros recombinantes aparentemente possuem locais de ligação para o óxido nítrico e terminam promovendo o efeito oposto. Uma segunda geração de hemoglobina humana recombinante é desenvolvida na tentativa de modificar o local de ligação para o óxido nítrico na molécula de modo a reduzir o efeito hipertensor.[6]

Outra estratégia tem sido conjugar os tetrâmeros de hemoglobina individuais a macromoléculas como o polietileno glicol, a dextrana ou a derivados do polioxietileno.[17, 29] Alguns produtos têm sido bem tolerados nos resultados iniciais de ensaios clínicos, mas ainda se aguarda para saber como eles se sairão quando forem obtidos mais dados. Essas formulações também foram testadas em pacientes submetidos à radioterapia para o câncer como uma forma de oxigenar o tecido tumoral hipóxico e aumentar sua radiossensibilidade.

Por fim, existe muita pesquisa voltada para métodos de encapsulação a fim de criar uma hemácia artificial.[18] A hemoglobina livre tem uma meia-vida curta, cerca de 24 horas, e tem que ser ultrapura para evitar reações adversas, as quais poderiam ser minimizadas pela encapsulação. Uma forma de encapsular a hemoglobina pode ser feita com o uso de lipossomos, mas até o presente muitos produtos lipossômicos foram fagocitados pelo sistema reticuloendotelial. As nanocápsulas de membrana de poliactídeo (cerca de 150 nm de diâmetro) podem ser uma solução em potencial para esse problema. O poliactídeo é degradado em carbono e água, contornando a necessidade de estruturas lipídicas. Tem-se considerado incluir superóxido dismutase, catalase, anidrase carbônica e outras enzimas juntamente com as nanocápsulas para prevenir o acúmulo de metemoglobina.[18]

Expansores de Plasma Sintéticos

Nas situações em que o suporte da oxigenação não é crucial, mas sim é necessário volume de sangue para evitar a hipotensão, foram desenvolvidos coloides artificiais que agem como expansores plasmáticos. Essas preparações auxiliam a manter normal a pressão oncótica do plasma e podem reduzir, mas não eliminar, a necessidade de hemotransfusão. Não existe um substituto verdadeiro para o sangue perdido, exceto o sangue total. Todavia, diversas soluções coloidais podem ser utilizadas como substitutos, dentro de um limite razoavelmente amplo da hemoglobina total, para manter uma pressão arterial aceitável. O plasma total é o substituto mais eficaz; no entanto, unidades individuais de plasma apresentam um risco de infecção viral semelhante ao apresentado pelas unidades de sangue total. Alternativas adequadas incluem a solução de proteínas de plasma a 5% (plasma de vários doadores agrupados aquecido a 60°C por 10 horas para minimizar risco de infecção cruzada) e a albumina humana a 5%. A primeira alternativa pode causar hipotensão, ambas são de elevado custo e não são aceitas por determinados grupos religiosos em virtude de sua origem humana.

Em teoria, o ideal seria o desenvolvimento de um substituto sintético para suprir as funções oncóticas das proteínas do plasma. Para ser de maior valor do que a solução de salina isotônica como um substituto oncótico, uma substância deve ser relativamente inerte, atóxica e não alergênica, além de possuir tamanho e peso molecular maiores do que aquelas substâncias que podem ser facilmente filtradas através dos glomérulos. Dos muitos materiais testados, os mais apropriados foram os derivados de polissacarídeos — dextrana e hetastarch.[27]

Dextrana

A dextrana, um polissacarídeo ramificado, é produzida por determinadas bactérias e consiste em 200.000 moléculas de glicose interconectadas por ligações glicosídicas para produzir um peso molecular de aproximadamente 4×10^7 Da. A hidrólise controlada desse material pode produzir um amplo espectro de moléculas que são então fracionadas de acordo com seu tamanho. As dextranas disponíveis para injeção incluem duas formas: a dextrana de alto peso molecular, uma solução de dextrana a 6% com um peso molecular médio de aproximadamente 70.000 ou 75.000 Da, dependendo do fabricante, e a dextrana de baixo peso molecular, que possui um peso molecular de aproximadamente 40.000 Da. A principal vantagem dos materiais menores, os quais podem ser eliminados mais prontamente pelas membranas glomerulares, é o fato de que eles parecem melhorar a microcirculação reduzindo a formação de rolamento e a sedimentação das hemácias que geralmente acompanham a forma hemorrágica e outras formas de choque.

A dextrana pode interferir com a tipagem sanguínea, a qual deve ser realizada antes da infusão da mesma, e compromete a função plaquetária, causando uma forma iatrogênica da doença de von Willebrand. A formação de fibrina também é comprometida. A principal desvantagem das dextranas é o seu potencial antigênico. Bactérias entéricas produzem dextrana, e uma pequena porcentagem da população possui anticorpos contra a dextrana no sangue. Quando se utiliza dextrana como expansor plasmático, geralmente é dada uma dose maciça que suprime a resposta imunológica (paralisia imunológica), e o risco de anafilaxia é tão ou mais baixo do que o risco gerado pela hemotransfusão. Esse risco pode ser reduzido ainda mais com a administração profilática de

dextrana 1, um hapteno monovalente que se liga às imunoglobulinas sem desencadear resposta alérgica.

Hetastarch

O hetastarch é um derivado da amilopectina com um peso molecular médio de 450.000 Da e uma variação entre 10.000 a um milhão de Da. As moléculas com menor peso (<50.000 Da) são eliminadas por filtração glomerular (33% em 24 horas); as moléculas remanescentes são lentamente metabolizadas ao longo de duas a três semanas em produtos menores pela atividade da α-amilase plasmática.[15] A expansão de volume produzida por esse agente dura aproximadamente 24 a 36 horas. Parece não haver uma vantagem hematológica óbvia do hetastarch sobre a dextrana; no entanto, afirma-se que o hetastarch tem menor incidência de anafilaxia e pode ter menos efeitos sob a coagulação sanguínea. Além de ser eficaz como expansor de volume, foi observado que o hetastarch é útil na leucoferese (coleta de granulócitos para uso em pacientes) e fluido "priming" para as bombas extracorpóreas utilizadas em cirurgias cardíacas.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

O dentista encontra-se frequentemente em uma posição especial como o primeiro profissional de saúde a observar manifestações da anemia em um paciente. Uma vez que os sinais orais frequentemente precedem a redução dos níveis de hemoglobina abaixo dos limites normais, o dentista pode ser capaz de diagnosticar a doença antes que ela cause sintomas, aconselhando atendimento médico. Uma vez que a anemia é sinal de uma doença hematológica subjacente, as células sanguíneas são frequentemente os indicadores biológicos mais precoces de doenças como o câncer, a desnutrição ou condições de toxicidade por fármacos. A resposta pode manifestar-se como granulocitopenia, anemia hemolítica ou aplástica, ou trombocitopenia com imunossupressão associada e defeito na hemostasia levando à hemorragia espontânea, hemorragia interna e púrpura.

Os pacientes portadores dessas dificuldades podem apresentar mucosite oral, doenças virais intraoral ou perioral, infecções fúngicas e infecções bacterianas graves de origem odontogênica. O dentista deve reconhecer esses sinais, compreender a gravidade da situação e tentar garantir que o paciente receba avaliação médica apropriada. As condições anêmicas podem variar desde estados de carência nutricional facilmente corrigidos até anormalidades que põem a vida em risco, e quanto mais cedo o paciente for diagnosticado, melhores são as chances de corrigir o problema de base.

Os pacientes que estão sob tratamento para essas mesmas doenças e que fazem uso de muitas das medicações descritas neste capítulo são cada vez mais facilmente encontrados na prática odontológica. O dentista que conhece como essas medicações agem e por que elas foram prescritas é capaz de melhor identificar a presença ou a história de uma doença em particular e de tomar decisões apropriadas sobre como lidar com o cuidado geral do paciente.

Como uma preocupação final, os profissionais da odontologia devem estar cientes sobre a relação entre a inalação crônica de óxido nitroso e a anemia perniciosa. As respostas megaloblásticas ao óxido nitroso foram primeiramente reconhecidas em 1956 quando o gás foi utilizado para sedação de pacientes com tétano.[20] Mais recentemente, foi observado que indivíduos que inalavam óxido nitroso desenvolviam neuropatias similares àquelas observadas na deficiência de vitamina B_{12}.[7] Atualmente sabe-se que o óxido nitroso interage prontamente com o átomo de cobalto na cobalamina, a qual é oxidada e torna-se inativa como cofator para a metionina sintase. São discutidas nos Capítulos 17 e 18 as potenciais implicações para os profissionais de saúde cronicamente expostos ao óxido nitroso e para os pacientes que recebem tratamento com óxido nitroso.

FÁRMACOS ANTIANÊMICOS

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Preparações à base de ferro	
Sacarato de hidróxido férrico	Noripurum EV
Ferromaltose	Noripurum, Ultrafer
Ferro	Myrafer
Sulfato ferroso	Sulferrol, Hematofer, Lomfer
Ferro III	Endofer, Folifer, Neutrofer, Vi-Ferrim, outros
Ferrocarbonila	Combiron Fólico
Agents quelantes de ferro	
Desferoxamina	Desferal
Fatores hematopoéticos	
Darbepoetina alfa[i]	—
Epoetina alfa (Eritropoetina)	Alfaepoetina, Eprex, Eritromax, Recormon, outros
Filgrastim (G-CSF)	Filgrastine, Granomax, Granulokine, outros
Oprelvecina	Neumega, Plaquemax
Pegfilgrastim	Neulastim
Plerixafor[i]	—
Sargramostim (GM-CSF)[i]	—
Preparações à base de vitamina B_{12}	
Cianocobalamina	Bedozil, e em numerosas associações
Hidroxocobalamina	Forten (associação), Rubranova
Preparações a base de ácido fólico	
Folinato de cálcio (leucovorina)	Bigmar, Leucovorin Cálcio, Tecnovorin
Ácido fólico	Endofolin, Folacin, Pratifolin, outros
Derivados do heme	
Hemina[i]	—
Expansores de volume plasmático	
Dextrana[ii]	—
Hetastarch[ii]	—
Albumina humana	Albumax, Albuminar, Beribumin
Plasbumin	
Fração de proteínas plasmáticas	Blaubimax

G-CSF, Fator estimulante de colônia de granulócitos, *GM-CSF*, fator estimulante de colônia de granulócitos e macrófagos.
Notas da Revisão Científica:
[i]Não disponível no Brasil atualmente.
[ii]Não disponível comercialmente. Alguns fármacos estão disponíveis para uso por especialistas em ambiente hospitalar apenas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Atweh G, Loukopoulos D: Pharmacologic induction of fetal hemoglobin in sickle cell disease and β-thalassemia. *Semin Hematol* 38:367-373, 2001.
2. Babior BM: The megaloblastic anemias. In Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al, editors: *Williams hematology*, ed 6, New York, 2001, McGraw-Hill.
3. Blaud P: Sur les maladies chlorotiques, et sur un môde de traitement spécifiques dans ces affections. *Rev Med Française Etrangère* 45:341-367, 1832.
4. Castle WB: Observations on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anemia, I: effect of administration to patients with pernicious anemia of contents of normal human stomach recovered after ingestion of beef muscle. *Am J Med Sci* 178:748-764, 1929.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Iron deficiency—United States, 1999-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:897-899, 2002.
6. Chang T: Red blood cell substitutes. *Baillieres Clin Haematol* 13:651-667, 2000.
7. Deacon R, Lumb MJ, Perry J: Vitamin B_{12}, folate and nitrous oxide. *Med Lab Sci* 39:171-178, 1982.
8. Dessypris EN, Krantz SB: Erythropoietin: regulation of erythropoiesis and clinical use. *Adv Pharmacol* 21:127-147, 1990.
9. Dietz NM, Joyner MJ, Warner MA: Blood substitutes: fluids, drugs, or miracle solutions? *Anesth Analg* 82:390-405, 1996.
10. Ganser A: Clinical results with recombinant human interleukin-3. *Cancer Invest* 11:212-218, 1993.
11. Goldberg MA, Dunning SP, Bunn HF: Regulation of the erythropoietic gene: evidence that the oxygen sensor is a heme protein. *Science* 242:1412-1415, 1988.
12. Herbert V, Drivas G, Foscaldi R, et al: Multivitamin/mineral food supplements containing vitamin B_{12} may also contain analogues of vitamin B_{12}. *N Engl J Med* 307:255-256, 1982.
13. Hoffman SJ, Looker DL, Roehrich JM, et al: Expression of fully functional tetrameric human hemoglobin in *Escherichia coli*. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:8521-8525, 1990.
14. Hoppe C, Walters M: Bone marrow transplantation in sickle cell anemia. *Curr Opin Oncol* 13:85-90, 2001.
15. Hulse JD, Yacobi A: Hetastarch: an overview of the colloid and its metabolism. *Drug Intell Clin Pharm* 17:334-341, 1983.
16. Johnson B, Mueller L, Si J, et al: The cytokines IL-3 and GM-CSF regulate the transcriptional activity of retinoic acid receptors in different in vitro models of myeloid differentiation. *Blood* 99:746-753, 2002.
17. Kahn RA, Allen RW, Baldassare J: Alternate sources and substitutes for therapeutic blood components. *Blood* 66:1-12, 1985.
18. Kawaguchi AT, Fukumoto D, Haida M, et al: Liposome-encapsulated hemoglobin reduces the size of cerebral infarction in the rat: evaluation with photochemically induced thrombosis of the middle cerebral artery. *Stroke* 38:1626-1632, 2007.
19. Klee G: Cobalamin and folate evaluation: measurement of methylmalonic acid and homocysteine vs vitamin B_{12} and folate. *Clin Chem* 46:1277-1283, 2000.
20. Lassen HCA, Henricksen E, Neukirch F, et al: Treatment of tetanus: severe bone-marrow depression after prolonged nitrous-oxide anaesthesia. *Lancet* 1:527-530, 1956.
21. Ley TJ, Nienhuis AW: Induction of hemoglobin F synthesis in patients with thalassemia. *Annu Rev Med* 36:485-498, 1985.
22. Linker CA: Blood. In McPhee SJ, Papadakis MA, editors: *Current medical diagnosis and treatment*, ed 48, New York, 2009, McGraw-Hill.
23. Lowe KC: Perfluorinated blood substitutes and artificial oxygen carriers. *Blood Rev* 13:171-184, 1999.
24. McGilvey RW, Goldstein GW: Biochemistry, a functional approach, ed 3, Philadelphia, 1983, Saunders.
25. Minot GR, Murphy WP: Treatment of pernicious anemia by a special diet. *JAMA* 87:470-476, 1926.
26. Mori Y, Iwasaki H, Kohno K, et al: Identification of the human eosinophil lineage-committed progenitor: revision of phenotypic definition of the human common myeloid progenitor. *J Exp Med* 206:183-193, 2008.
27. Mudge GH, Weiner IM: Agents affecting volume and composition of body fluids. In Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 10, New York, 2001, McGraw-Hill.
28. Nemunaitis J, Shannon-Dorcy K, Appelbaum FR, et al: Long-term follow-up of patients with invasive fungal disease who received adjunctive therapy with recombinant human macrophage colony-stimulating factor. *Blood* 82:1422-1427, 1993.
29. Ogden JE, Parry ES: The development of hemoglobin solutions as red cell substitutes. *Int Anesthesiol Clin* 33:115-129, 1995.
30. Rabinovici R, Neville LF, Rudolph AS, et al: Hemoglobin-based oxygen-carrying resuscitation fluids. *Crit Care Med* 23:801-804, 1995.
31. Silverberg DS, Wexler D, Sheps D, et al: The effect of correction of mild anemia in severe, resistant congestive heart failure using subcutaneous erythropoietin and intravenous iron: a randomized controlled study. *J Am Coll Cardiol* 37:1775-1780, 2001.
32. Thunell S, Pomp E, Brun A: Guide to drug porphyrogenicity prediction and drug prescription in the acute porphyrias. *Br J Clin Pharm* 64:668-679, 2007.
33. Till JE, McCulloch EA: Hemopoietic stem cell differentiation. *Biochim Biophys Acta* 605:431-459, 1980.
34. van Ede AE, Laan RF, Rood MJ, et al: Effect of folic or folinic acid supplementation on the toxicity and efficacy of methotrexate in rheumatoid arthritis: a forty-eight week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Arthritis Rheum* 44:1515-1524, 2001.
35. Vose JM, Armitage JO: Clinical applications of hematopoietic growth factors. *J Clin Oncol* 13:1023-1035, 1995.
36. Wills L, Clutterbuck PW, Evans BDF: A new factor in the production and cure of macrocytic anaemias and its relation to other haemopoietic principles curative in pernicious anaemia. *Biochem J* 31:2136-2147, 1937.

BIBLIOGRAFIA

Handin RI, Lux SE, Stossel TP, editors: *Blood: principles and practice of hematology*, ed 2, Philadelphia, 2002, Lippincott Williams Wilkins.

Hillman RS, Ault KA, Rinder H: Hematology in clinical practice, ed 4, New York, 2005, McGraw-Hill.

Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al, editors: *Williams hematology*, ed 7, New York, 2005, McGraw-Hill.

McPhee SJ, Papadakis MA, editors: *Current medical diagnosis and treatment*, ed 48, New York, 2009, McGraw-Hill.

CAPÍTULO 31

Fármacos Pró-coagulantes, Anticoagulantes e Trombolíticos

BARTON S. JOHNSON

A prática da odontologia frequentemente envolve procedimentos que provocam sangramento, e o dentista é comumente confrontado com a necessidade de atingir e manter a hemostasia. O odontólogo deve estar familiarizado com os processos fisiológicos que ocorrem na hemostasia e com as diversas condições que causam alterações desses processos. Um fator complicante é que a medicina moderna desenvolveu diversos tratamentos para doenças sistêmicas que envolvem o uso de medicações que propositadamente alteram a hemostasia normal. Quando apropriado, o dentista necessita suspender ou alterar a dose desses compostos previamente à cirurgia. Só com uma clara compreensão do complexo processo da hemostasia e dos diversos fármacos interferentes é que o clínico pode tratar com segurança pacientes portadores de desordens da coagulação, sejam elas hereditárias ou adquiridas.

HEMOSTASIA

Artérias e veias de calibre grande ou intermediário em geral não são intencionalmente seccionadas sem que haja ligadura prévia das mesmas; no entanto, é comum a ocorrência de lesões de vasos arteriolares ou venosos de pequeno calibre e de capilares durante extração dentária e outros procedimentos cirúrgicos orais. Pode haver grande perda de sangue caso haja retardo da hemostasia. A formação do coágulo completo requer quatro etapas distintas, mas interdependentes: (1) constrição vascular; (2) adesão, ativação e agregação plaquetárias; (3) ligações cruzadas de fibrina pela cascata da coagulação; e (4) limitação do coágulo sanguíneo para que ocupe apenas a área lesada. Mais tardiamente torna-se necessária mais uma etapa: a degradação controlada do coágulo de forma que possa ocorrer reparo e remodelamento.

Constrição Vascular

Em animais de laboratório, a transecção de pequenas artérias e arteríolas revelou diversos padrões de fluxo hemorrágico. Em geral, após um súbito vazamento de sangue, há uma redução no fluxo, que varia de moderada a intensa, causada aparentemente pela contração da musculatura lisa vascular provocada diretamente pelo trauma. Esta hemostasia inicial é independente da coagulação sanguínea e da aglutinação de plaquetas, uma vez que ocorre em animais heparinizados. Esse processo é mantido apenas por um período de cinco a 20 minutos. A parede do vaso é revestida por células endoteliais, as quais secretam óxido nítrico e prostaciclina de forma constitutiva, ambos potentes relaxantes do músculo liso. O óxido nítrico e a prostaciclina difundem-se para o músculo liso vascular ao redor do endotélio, promovem relaxamento e mantêm pérvia a luz do vaso. Em vigência de uma lesão, essa secreção é interrompida e a camada muscular contrai-se de forma rápida e reflexa, sem que haja oposição; após poucos minutos, a constrição diminui de intensidade e as camadas musculares começam a relaxar-se novamente. Em indivíduos sadios, esse curto período de constrição constitui tempo suficiente para que as plaquetas e a cascata da coagulação selem o local de lesão.

Adesão, Ativação e Agregação Plaquetárias

Adesão

O próximo evento principal é a adesão de plaquetas nas extremidades lesadas do vaso. Nos vasos sanguíneos normais não traumatizados, as plaquetas mostram pouca tendência de aderir ao endotélio, em parte por causa da prostaciclina, mais uma vez produzida pelas células endoteliais, que induz a síntese de adenosina 3'-5'-monofosfato cíclico (AMPc) em plaquetas e inibe sua adesão. O fator relaxante derivado do endotélio — o qual atualmente a maioria dos investigadores acredita ser em parte ou totalmente composto pelo óxido nítrico — também normalmente secretado pelas células endoteliais, é outro inibidor natural da adesão plaquetária. Entretanto, a lesão da camada íntima (mesmo que a parede do vaso permaneça intacta) causa exposição de proteínas da matriz extracelular subendotelial, como o colágeno, a fibronectina, o fator de von Willebrand (FvW), a trombospondina e a laminina.

A presença dessas proteínas, particularmente do FvW, estimula uma resposta "pega e agarra" (*"catch and grab"*) nas plaquetas, fazendo com que as mesmas deixem o fluxo laminar do sangue e adiram à área lesada. As plaquetas possuem elevada densidade de receptores de superfície que respondem a essas proteínas e elas migram de modo extremamente rápido para o local da lesão, iniciando a formação de um trombo. Estão envolvidos na adesão dois receptores principais: a glicoproteína (GP) heterodimérica Ia/IIa, a qual se liga diretamente (mas de forma fraca) ao colágeno, e a GP heterotrimérica Ib/IX/V, que se liga com alta força de cisalhamento ao FvW do tecido conjuntivo associado ao colágeno de superfície (Figura 31-1).[1] A ligação GP Ib/IX/V–FvW serve mais como uma captura (*"tethering"*) da plaqueta pelo substrato; posteriormente, a adesão é reforçada pela ativação da GP IIb/IIIa. Caso haja lesão de vasos sem camada muscular, é especialmente importante a ação hemostática da agregação plaquetária. O verdadeiro significado das plaquetas na hemostasia é mais evidente no tratamento de pacientes portadores de trombocitopenia.

Ativação

A ativação das plaquetas é um passo crucial na formação do trombo propriamente dito. A ativação pode ocorrer pela ação de diversos agonistas, alguns dos quais são fracos e outros fortes. São exemplos de agonistas a trombina, a adenosina difosfato (ADP), a tromboxana A_2 (TXA_2), a 5-hidroxitriptamina (serotonina), a epinefrina, a vasopressina, o fibrinogênio, os complexos imunes, a plasmina e o fator ativador de plaquetas. A maior parte dos agonistas derivados do plasma exerce suas ações através de diversos receptores de membrana acoplados à proteína G. O agonista mais potente para a ativação plaquetária é a ligação do FvW a receptores

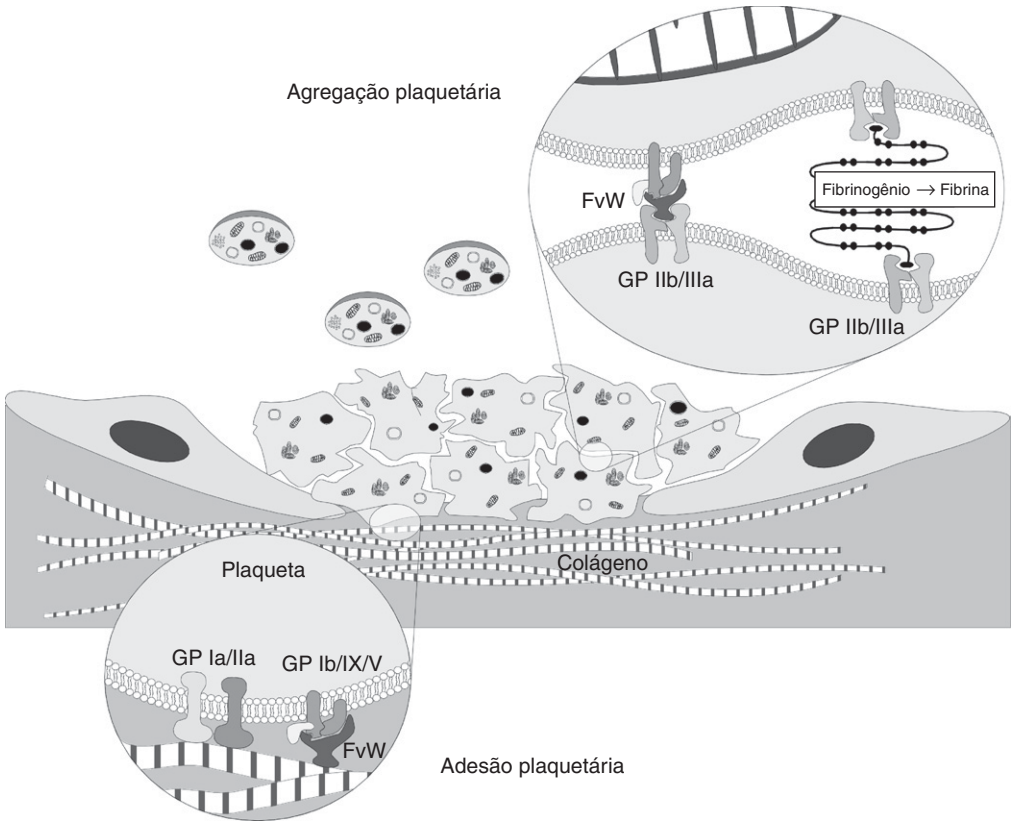


FIGURA **31-1** Adesão e agregação plaquetárias. O colágeno exposto no local da lesão estimula uma adesão plaquetária inicial fraca através dos receptores tipo glicoproteína (*GP*) Ia/IIa. Esse processo é seguido por uma adesão mais firme através do complexo GP Ib/IX/V/FvW. A ativação plaquetária é então desencadeada, levando ao início do processo de agregação através da ligação dos receptores GP IIb/IIIa com o complexo GP Ib/IX/V. Essa ligação de baixo cisalhamento é posteriormente suplantada pela interação do fibrinogênio com um par de receptores GP IIb/IIIa, criando fortes "cordões" de fibrina madura que interconectam os dois, estabelecendo então ligações cruzadas com outros. *FvW*, fator de von Willebrand.

GP heterotriméricos Ib/IX/V.[14] Quando um desses receptores liga-se ao seu agonista específico, inicia-se uma cascata proteica intraplaquetária que culmina em ativação dos transportadores de Ca^{2+} e mobilização de Ca^{2+} das reservas no denso sistema tubular plaquetário para sua matriz intracelular geral.[26] O aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} promove diversas outras alterações.

As plaquetas em estado de repouso possuem um citoesqueleto interno de actina, que dá a elas uma forma lisa; à medida que os níveis de Ca^{2+} aumentam, a actina é inicialmente fragmentada em subunidades menores, transformando a forma discoide normal da plaqueta em uma conformação esférica. Essas subunidades menores de actina são rapidamente reorganizadas em monômeros de actina de cadeia muito longa, que promovem o brotamento de filopódios[i] nas plaquetas. Os filopódios são importantes no final da retração do coágulo. Enquanto isso, à medida que os filopódios estão em processo de desenvolvimento, o aumento nas concentrações intracelulares de Ca^{2+} atua em vesículas citoplasmáticas conhecidas como grânulos α e em grânulos densos (ou δ) (Fig. 31-2), fazendo com que eles migrem para a superfície celular e se desgranulem. Os grânulos densos liberam ADP, adenosina trifosfato (ATP), o vasoconstritor 5-hidroxitriptamina, Ca^{2+} e pirofosfato inorgânico.[18] Os grânulos α contêm numerosas proteínas envolvidas na coagulação, adesão, mitogenicidade celular, inibição de proteases e outras funções (Quadro 31-1). As principais proteínas liberadas incluem fibrinogênio, fatores de coagulação, FvW, fibronectina, cininogênio de alto peso molecular, plasminogênio, inibidor do ativador de plasminogênio 1 (*plasminogen activator inhibitor-1*, PAI-1), fator de crescimento derivado da plaqueta, quantidades adicionais de GP IIb/IIIa e trombospondina.[18]

[i]Nota da Revisão Científica: Trata-se de pequenas extensões do citoesqueleto.

QUADRO 31-1

Conteúdo dos Grânulos α Plaquetários

α_2-Antiplasmina	Multimerina
α_2-Macroglobulina	P-selectina
Albumina	Inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1
β-Tromboglobulina	Fator plaquetário
CD63	Fator de crescimento derivado de plaquetas
Inibidor de C1	Proteína S
Fator de crescimento de células endoteliais	Trombospondina
Fator de crescimento epidérmico	Inibidor da via do fator tecidual
Fatores V, XI, XIII	Fator transformador de crescimento-β
Fibrinogênio	Fator de crescimento do endotélio vascular
Fibronectina	Vitronectina
GMP 33	Fator de von Willebrand
Cininogênio de alto peso molecular	
IgA, IgG, IgM	
Interleucina-1B[i]	

[i]Nota da Revisão Científica: Deve entender-se "interleucina-1beta", sendo B a forma maiúscula da letra grega β.

A liberação de ADP pelos grânulos densos no meio extracelular exerce um efeito autocatalítico sobre a plaqueta da qual ele foi liberado, além de estimular as plaquetas próximas. O ADP liga-se aos seus próprios receptores purinérgicos, mais notadamente aos

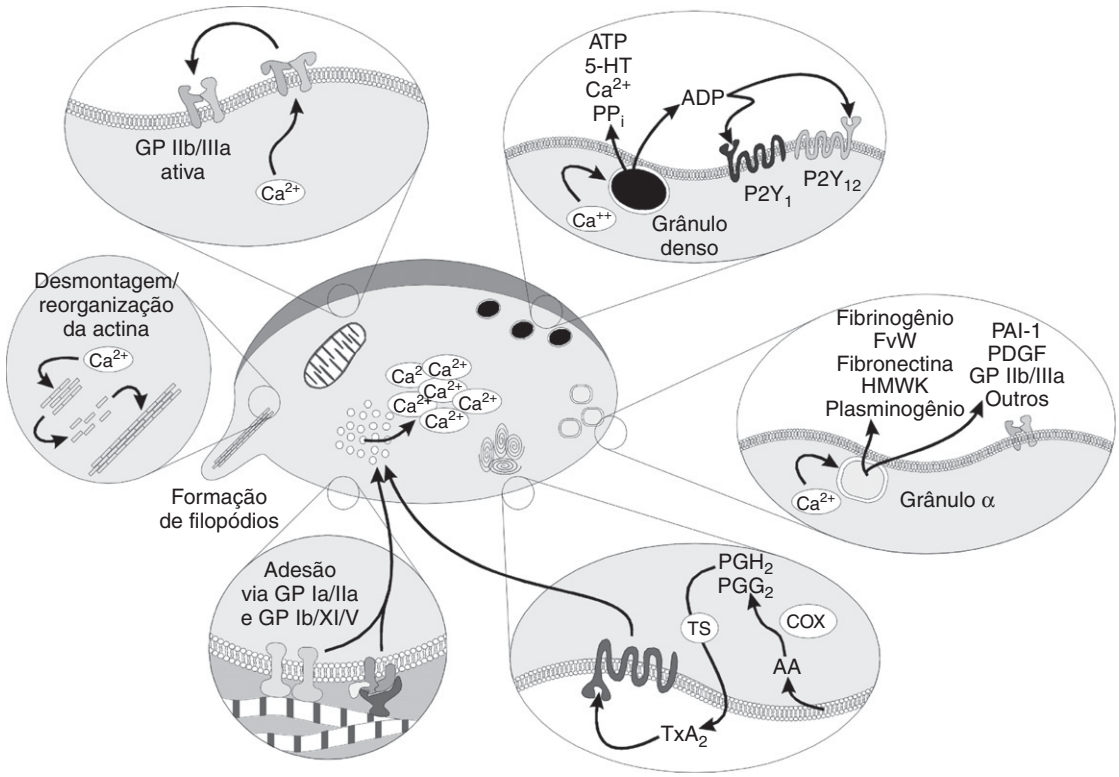


FIGURA **31-2** Ativação plaquetária. *A partir do canto inferior esquerdo, movendo-se em sentido horário*, O contato com a parede do vaso comprometido pelas GPs Ia/IIa e Ib/XI/V de membrana da plaqueta, estabilizado pelo fator de von Willebrand (*FvW*), faz com que as plaquetas tornem-se ativadas e o Ca^{2+} saia de suas reservas tubulares. O aumento nos níveis intracelulares de Ca^{2+} promove degradação da actina e reorganização formando cadeias longas, causando formação de filopódios. O aumento da concentração de Ca^{2+} promove conversão da forma inativa da GP IIb/IIIa para a forma ativa. Os grânulos densos movem-se para a superfície e liberam muitas substâncias ativadoras, dentre elas o difosfato de adenosina (*ADP*). O ADP estimula receptores purinérgicos $P2Y_1$ e $P2Y_{12}$, os quais aceleram o processo de ativação. O aumento do Ca^{2+} também causa desgranulação, causando liberação de muitas substâncias importantes para agregação adicional. Por fim, os fosfolipídios da membrana da plaqueta dão origem ao ácido araquidônico (*AA*), que é convertido através da ação da ciclo-oxigenase (*COX*) nas prostaglandinas G_2 (PGG_2) e H_2 (PGH_2). A enzima tromboxana sintase (*TS*) converte-as em tromboxana A_2 (TXA_2) a qual, agindo em um receptor acoplado a proteína G, é um potente catalisador da agregação plaquetária por acelerar liberação adicional do Ca^{2+} armazenado na plaqueta. *5-HT*, 5-Hidroxitriptamina; *HMWK*, cininogênio de alto peso molecular (*high-molecular-weight kininogen*); *PAI-1*, inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1; *PDGF*, fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*); *PPi*, pirofosfato.

receptores $P2Y_1$ e $P2Y_{12}$. É preciso que haja ativação de ambos receptores para que haja agregação máxima das plaquetas uma com as outras. O estímulo do receptor $P2Y_1$ mobiliza quantidades adicionais de Ca^{2+} (um efeito autocatalítico), processo que leva a uma mudança conformacional ainda maior e agregação transitória. A ativação do receptor $P2Y_{12}$ promove inibição da adenilato ciclase (bloqueando a conversão de ATP em AMPc), potencialização da secreção pelos grânulos α e pelos grânulos densos e sustentação da agregação. O ADP também se liga à proteína transmembrana $P2Y_1$, um receptor tipo canal iônico ligado ao influxo de Ca^{2+} extracelular para o interior da plaqueta.

Agregação

À medida que as plaquetas ativadas interagem umas com as outras elas começam a agregar-se. A agregação é iniciada pela ativação conformacional, mediada pelo Ca^{2+}, da GP IIb/IIIa, uma proteína transmembrana heterodimérica. A GP IIb/IIIa é um complexo receptor proteico exclusivo de plaquetas e é expresso em uma densidade extraordinariamente elevada na superfície das plaquetas — cerca de 80.000 a 100.000 unidades por plaqueta — em uma distância média de apenas 20 nm entre um e outro. Outras 20.000 a 40.000 unidades estão armazenadas nos grânulos α e são liberados na superfície ou localmente no meio plasmático nos arredores da célula durante a desgranulação. Nas plaquetas circulantes, o receptor GP IIb/IIIa em repouso tem pouca atividade por seus ligantes (principalmente o fibrinogênio), de modo que a formação de trombos intravasculares mantém-se em patamar mínimo. Todavia, quando ocorre a ativação, a GP sofre uma mudança conformacional que passa a conferir alta afinidade por seus ligantes. Diversas proteínas possuem a sequência de aminoácidos específica necessária para ligação ao receptor GP IIb/IIIa, entre as quais o fibrinogênio, a fibronectina, a vitronectina e o FvW.

À medida que o conteúdo dos grânulos densos e dos grânulos α é liberado para o exterior das células, as plaquetas circundantes tornam-se ativadas. As proteínas ligantes ligam-se às GP IIb/IIIa associadas à superfície dessas plaquetas adjacentes e formam pontes. Sob condições de baixa força de cisalhamento, a fibronectina e o fibrinogênio (estabilizados pela trombospondina, outra GP presente nos grânulos α) atuam como as principais proteínas de adesão, enquanto o FvW é necessário para a adesão adequada em áreas de alta força de cisalhamento. Estudos de imagens de vídeo de microvasculatura mostram que inicialmente a formação de trombos é ineficiente. As plaquetas ligam-se rapidamente, mas uma porcentagem significativa destaca-se e se afasta do local de ativação. Como resultado, a formação do trombo é muito mais lenta do que seria caso todas as plaquetas que fisicamente se agregam permanecessem unidas.[1]

Diversos outros eventos ocorrem concomitantemente à ativação e à agregação, mas os dois mais importantes são a geração de TXA_2 e a produção de trombina gerenciada pela plaqueta. Esses dois agentes aceleram a resposta de ativação plaquetária. O TXA_2 é produzido quando as fosfolipases da plaqueta são ativadas durante a agregação plaquetária, liberando ácido araquidônico a partir dos fosfolipídeos da membrana da plaqueta. O ácido ara-

quidônico é substrato para a ciclo-oxigenase (COX), dando origem aos endoperóxidos de prostaglandina PGH_2 e PGG_2. Essas prostaglandinas são modificadas pela tromboxana sintase para produzir TXA_2, que age em seu receptor proteico próprio.

Talvez o efeito mais importante da ativação plaquetária seja a atividade pró-coagulante transmitida pelas plaquetas. Nas plaquetas em repouso normal, a membrana plasmática possui fosfolipídeos com carga elétrica negativa, incluindo a fosfatidilserina, sequestrada quase que exclusivamente na superfície interna por processos que ainda não estão completamente elucidados. Quando ligantes ativadores ligam-se à plaqueta, o aumento resultante de Ca^{2+} intracelular faz com que uma enzima de membrana denominada *scramblase*[ii] everta a fosfatidilserina para a superfície externa, enquanto simultaneamente prepara a membrana para formar pequenas microvesículas evaginadas. Os fatores Va e VIIIa (conforme discutido a seguir) ligam-se em partes da fosfatidilserina e recrutam os fatores Xa e IXa. Em seu todo, a interação desses complexos acelera a conversão de protrombina em trombina em $2{,}5 \times 10^6$ vezes. Além disso, a ligação de fatores de coagulação ativados às plaquetas parece proteger os mesmos dos inibidores plasmáticos, enquanto dirige a maior parte da cascata da coagulação para o local da agressão. Os grânulos α contêm fatores V e IX; o fator V aparentemente forma um complexo com a multimerina, uma proteína transportadora (Quadro 31-1).

À medida que a trombina é gerada, outras plaquetas são por ela ativadas através da estimulação de receptores acoplados à proteína G. Os receptores da trombina parecem ser receptores "suicidas" singulares, necessitando que ocorra uma clivagem proteolítica para que haja transmissão de um sinal de ativação. A trombina é uma serina protease que atua nos receptores e cliva a proteína no resíduo serina próximo à porção amino-terminal. O novo terminal amina produzido age como um "ligante restritivo" para retornar e estimular a proteína transmembrana — assim, esse receptor foi denominado receptor ativado por protease (*protease-activated receptor*, PAR). Existem quatro desses receptores de trombina, PAR-1 até PAR-4, entre os quais apenas o PAR-1 e o PAR-4 são expressos por plaquetas humanas.[23] A ativação induzida pela trombina parece suprarregular (*upregulate*) a ativação da GP IIb/IIIa ao mesmo tempo em que infrarregula (*downregulates*) a atividade da GP Ib/IX/V. Quando a trombina está presente, as plaquetas aparentemente convertem sua propriedade fundamentalmente adesiva para uma função de agregação.

Duas outras atividades importantes das plaquetas merecem ser mencionadas. Em primeiro lugar, os grânulos α contêm P-selectina, uma proteína de membrana que auxilia a recrutar e reter neutrófilos e monócitos no local. Acredita-se que essa atividade seja crucial para a geração de uma resposta inflamatória local no espaço da lesão e ao mesmo tempo promove e limita a trombose.[35] Em segundo lugar, as plaquetas são também fundamentais na retração do coágulo, um evento que facilita a cicatrização da ferida pelo fato de aproximar as extremidades lesadas dos pequenos vasos sanguíneos. A retração (ou sinérese) do coágulo ocorre quando os filopódios expressos pelas plaquetas durante sua ativação ligam-se às redes de fibrina e se contraem. Diversas proteínas ligadoras de actina estão presentes nas plaquetas.[4] Em decorrência da ativação, monômeros de miosina fosforilados polimerizam-se e formam filamentos próximos aos filamentos da actina de cadeia longa, os quais deslizam uns sobre os outros de modo a gerar uma força contrátil na presença de ATP.

Cascata da Coagulação

Embora seja possível isolar os diversos eventos que ocorrem na hemostasia (p. ex., agregação plaquetária, formação de fibrina, retração do coágulo sanguíneo), o processo como um todo ocorre de forma sinérgica. Muitos dos fatores envolvidos são cofatores enzimáticos, e a maior parte das reações ocorre na membrana de células e de plaquetas (Fig. 31-3). Muitos aperfeiçoamentos da compreensão da coagulação sanguínea surgiram pelo estudo dos "experimentos da natureza", nos quais se identificaram defeitos discretos do processo de coagulação em pacientes com diátese hemorrágica, conforme ilustrado pelos fatores e estados de deficiência listados na Tabela 31-1.

O desencadeamento da coagulação após agressão é um processo complexo que envolve uma via inicial de geração de trombina, a qual autocatalisa um subsequente surto de síntese de quantidades adicionais de trombina, que é suficiente para converter fibrinogênio em fibrina (Fig. 31-3). Antes de passar à descrição do processo, é conveniente uma breve revisão dos fatores e cofatores cruciais e como eles funcionam.

Fatores de coagulação dependentes de vitamina K

Sintetizados no fígado, os fatores de coagulação dependentes de vitamina K compreendem os fatores II (protrombina), VII, IX e X, e a proteína C. Essas cinco proteínas são serina proteases e possuem elementos estruturais similares (incluindo um resíduo serina em seus locais catalíticos). Evidências genéticas e moleculares sugerem que elas sejam todas derivadas de um gene precursor ancestral comum. Todas possuem uma pré-proteína precursora que é clivada pós-translacionalmente, deixando um domínio amino-terminal ácido γ-carboxiglutâmico (Gla) que contém nove a 12 resíduos Gla. Essa sequência é seguida por um domínio hidrofóbico e, por fim, pelo domínio serina protease, no qual a região da carboxila terminal torna-se ativada pela clivagem de resíduos-chave de arginina.

O domínio aminoterminal Gla é crucial para que haja a ligação lipídica dessas proteases aos seus substratos na membrana. Na presença de sete íons de Ca^{2+} intercalados no interior da estrutura tridimensional do domínio Gla, a proteína sofre uma mudança conformacional que posiciona seu domínio hidrofílico em uma das extremidades da estrutura tridimensional da proteína, sendo que a porção hidrofóbica fica voltada para o lado externo. Esse arranjo é essencial, pois permite que a proteína se assente na membrana lipídica e exerça suas ações localmente, em vez de atuar sistemicamente na vasculatura. Todavia, antes que esses eventos possam ocorrer, os resíduos Gla devem ser formados de modo pós-translacional através da carboxilação de seus precursores (os resíduos glutamato) por uma γ-glutamil carboxilase que necessita da sequência de aminoácidos pré-proteína precursora íntegra para ligar-se à proteína. Essa carboxilase requer oxigênio, dióxido de carbono e vitamina K para operar (Fig. 31-8). Para cada resíduo de glutamato carboxilado, uma molécula de vitamina K reduzida é convertida na sua forma epóxido. Uma enzima distinta, a vitamina K epóxido-redutase, reconverte a vitamina K à sua forma reduzida. Esta redutase é o alvo dos anticoagulantes varfarina-símiles e será discutida em maiores detalhes mais adiante.

Cada um dos fatores de coagulação mencionados é uma protease com atividade dirigida aos substratos resíduos arginil. Os fatores VII, IX e X ativados possuem cofatores específicos associados a eles — fator tecidual (FT) com VIIa (*a* significa "ativado"), VIIIa com IXa e Va com Xa. Os cofatores ligam a protease e seu substrato, aproximam uns dos outros e modificam o fator enzimático alostericamente, aumentando sua atividade na presença do substrato.

Cofatores enzimáticos

O FT é uma proteína especial, normalmente expressa de forma constitutiva na superfície celular de muitos tipos de células extravasculares. Diferentemente de outros cofatores da coagulação, trata-se de uma proteína transmembrana homóloga aos receptores para interleucina-10 e para interferonas α, β e γ, e suas funções aparentemente são tanto em pró-coagulação como na transdução de sinais. O FT pode ser induzido para tornar-se expresso na superfície celular de monócitos intravasculares e de células endoteliais em resposta a alguns produtos bacterianos e a citocinas inflamatórias, talvez como parte do sistema de defesa imunológica do organismo. A P selectina (secretada pelos grânulos α plaquetários) pode também induzir a expressão de FT em monócitos aderidos a plaquetas ativadas.

[ii]Nota da Revisão Científica: Dada a expressiva quantidade de indecisões a respeito de vários termos bioquímicos (p. ex., flippase, floppase, scramblase etc.), a Sociedade Brasileira de Bioquímica está empenhada em promulgar normas para traduções, de modo a tornar um pouco mais homogêneos os termos usados nos diferentes estados do Brasil e em Portugal. Como estas normas ainda não estão formalizadas, na presente edição deste livro ainda adotaremos a forma provisória scramblase.

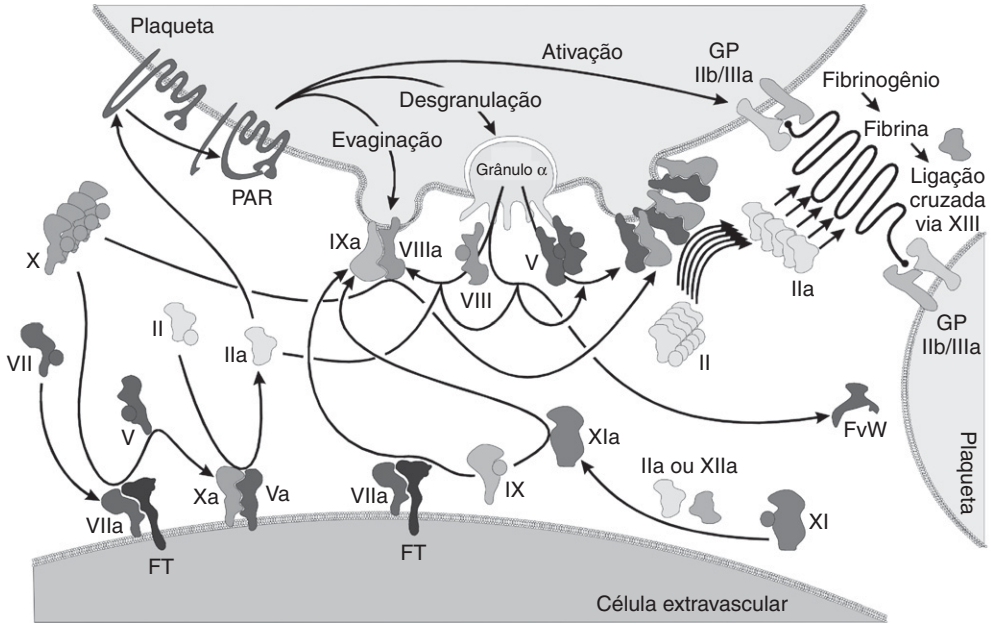


FIGURA **31-3** Cascata da coagulação do sangue. O fator tecidual (*FT*) (fator III) presente nas membranas celulares das células da matriz subendotelial expostas combina-se com o fator VIIa circulante (ativado pelo Ca^{2+}) para formar um complexo que ativa o fator X e o fator IX. O fator Xa, ligado localmente à membrana pelo fator Va, converte a protrombina (fator II) em trombina (fator IIa). Concomitantemente, o fator IXa convertido difunde-se, atingindo plaquetas adjacentes, onde se liga à membrana das plaquetas pelo fator VIIIa. O complexo acelera a conversão do fator Xa, promovendo ligação de mais fator Va e, por fim, um vasto aumento da formação de trombina. A fibrina, após ser formada a partir do fibrinogênio através da ação proteolítica da trombina, estabelece ligações cruzadas com o fator XIIIa e assim se estabiliza. A trombina, uma serina protease, acelera toda a cascata catalisando a clivagem do fator XI em fator XIa, estimulando a ativação de plaquetas através do receptor transmembrana ativado por proteases (*PAR*, *protease-activated receptor*) e estimula a conversão do fator XIII em fator XIIIa (não mostrado). *GP*, Glicoproteína; *FvW*, fator de von Willebrand.

TABELA **31-1**

Fatores de Coagulação Sanguíneos

NÚMERO OU DENOMINAÇÃO INTERNACIONAL*	FATOR PLASMÁTICO E NOMES ALTERNATIVOS†	CAUSA OU DESCRIÇÃO DA DEFICIÊNCIA
I	Fibrinogênio	Doenças hepáticas
II	Protrombina	Doenças hepáticas ou deficiência de vitamina K
III	FT, tromboplastina	Provavelmente não ocorre deficiência de FT
IV	Ca^{2+}	Nunca está deficiente sem que haja tetania
V	Proacelerina	Para-hemofilia, rara
VII	Proconvertina	Doença hepática ou deficiência de vitamina K
VIII	Globulina anti-hemofílica, FAH A	Hemofilia A, 80% dos hemofílicos
IX	Fator de Christmas, FAH B	Hemofilia B (doença de Christmas), agravada por deficiência de vitamina K
X	Fator de Stuart-Prower	Doença hepática ou deficiência de vitamina K
XI	Antecedente de tromboplastina do plasma, FAH C	Hemofilia do fator XI (hemofilia C)
XII	Fator de Hageman	Geralmente não apresenta sintomas clínicos, mas pode haver trombose. Rara
XIII	Fator estabilizador da fibrina, fator de Laki-Lorand, fibrinase	Sangramento tardio, defeito de cicatrização. Rara
PF3	Fator plaquetário 3 (*platelet fator 3*)	Trombocitopenia
—	Proteína C	Doença hepática ou deficiência de vitamina K
—	Proteína S	Doença hepática ou deficiência de vitamina K
—	Proteína M	Doença hepática ou deficiência de vitamina K
vWF	Fator de von Willebrand (*von Willebrand factor*)	DvW tipos I, IIa, IIb, IIc e III
Pre-K	Precalicreína, fator de Fletcher	
HMWK	Cininogênio de alto peso molecular	

* Os algarismos romanos foram atribuídos em 1958 pelo *International Committee on Blood Clotting Factors*. O fator VI, originalmente designado como princípio conversor da protrombina (protrombinase), foi desde então abandonado.
†Atualmente a maioria das fontes utiliza números para mencionar os fatores.
DvW, Doença de von Willebrand; *FAH*, fator anti-hemofílico; *FT*, fator tecidual; HMWK, *high-molecular-weight kininogen*

Quando ocorre uma agressão e há exposição de células da vasculatura que contêm FT em sua superfície, o fator VII circulante rapidamente liga-se ao FT na superfície dessas células e sofre clivagem proteolítica transformando-se em fator VIIa, por mecanismos que ainda não estão bem elucidados. O complexo FT/VIIa possui duas funções cruciais: ele transforma o fator X em Xa e o fator IX em IXa, ambos possuindo atividades separadas e distintas. O fator Xa recém-formado rapidamente liga-se ao fator V circulante, ativando-o em fator Va. O complexo fator Xa/Va assesta-se na membrana celular adjacente (utilizando o domínio Gla hidrofóbico), onde age sobre a protrombina circulante para gerar uma quantidade muito pequena de trombina. Tal quantidade minúscula de trombina é insuficiente para clivar o fibrinogênio de forma significativa, mas sim para exercer quatro funções cruciais que preparam a área para um surto de formação de trombina muito maior: (1) as plaquetas circundantes são ativadas por seus receptores PAR, o que causa desgranulação; (2) o fator V adicional liberado pelos grânulos α da plaqueta é ativado (a trombina ativa o fator V de forma muito mais eficiente do que o fator Xa); (3) o fator VIII ativa-se e dissocia-se do FvW; e (4) o fator XI é ativado. O fator Xa exerce seus efeitos localmente; qualquer fator Xa que escape da área de atuação do complexo FT/VIIa é rapidamente destruído pelo inibidor da via do fator tecidual (*tissue factor pathway inhibitor*, TFPI) ou pela antitrombina III (ATIII), ambos os quais serão discutidos adiante.

Em contraste com o complexo dos fatores Xa/Va, a ativação do fator IXa pelo FT/VIIa resulta em uma enzima que não está restrita à superfície celular circunvizinha, pois não é inibida pelo TFPI e é apenas lentamente afetada pela ATIII. Com isso, o fator IXa difunde-se pelo plasma em direção a outras plaquetas ativadas que se encontram nas proximidades. Conforme discutido anteriormente, nas plaquetas ativadas ocorre um rápido posicionamento dos fatores Va e VIIIa em suas superfícies celulares. O fator IXa que se difunde liga-se firmemente ao cofator do fator VIIIa, e esse complexo IXa/VIIIa ativa de forma eficiente o fator X produzindo quantidades adicionais de fator Xa. De modo semelhante, o fator Xa liga-se ao fator Va adjacente e, dessa vez, há uma conversão muito mais intensa da protrombina em trombina. Esta formação muito maior de trombina é suficiente para começar a clivar o fibrinogênio, iniciar a formação do coágulo e continuar com a execução das funções de ativação listadas previamente.

Fibrinogênio e fator XIII

A fase final da coagulação sanguínea consiste na clivagem proteolítica do fibrinogênio em fibrina mediada pela trombina. O fibrinogênio consiste em um dímero em imagem especular, no qual cada monômero é composto por três cadeias polipeptídicas ligadas por pontes de dissulfeto entrelaçadas. No dímero, a porção aminoterminal de todos os seis polipeptídeos encontram-se no meio da molécula linear para formar um nó de dissulfeto N terminal, ou *domínio E*. As porções carboxiterminais nas extremidades opostas de cada um dos polipeptídeos formam um grupamento proteico globular denominado *domínio D*. Entre os domínios D e E, as cadeias polipeptídicas formam uma estrutura helicoidal.

A trombina liga-se ao domínio E central e remove peptídeos do nó para expor os locais de ligação no domínio E que se encaixam aos locais de ligação correspondentes nos domínios D de duas moléculas de fibrinogênio vizinhas. Os monômeros começam a formar uma protofibrila em forma de escada. Com a progressão da associação dos monômeros, surgem ramos em forma de pontas que permitem que a fibrina entrelaçada tome a forma de uma rede e se torne mais espessa. O coágulo inicial é instável e mantido unido principale por pontes de hidrogênio. Todavia, com o passar do tempo, os filamentos de fibrina estabelecem ligações cruzadas com ligações covalentes através da ação do fator estabilizador da fibrina, fator XIII (uma transglutaminase). Esse fator promove ligações cruzadas entre proteínas envolvendo o carbono γ da glutamina em um dos filamentos da fibrina e o grupamento amino ε da lisina no outro filamento.

As hemácias, os leucócitos e as plaquetas intactas ficam aprisionados nesse coágulo; as plaquetas promovem a retração do coágulo conforme anteriormente descrito. Esses eventos são seguidos pelo processo inflamatório de organização e cicatrização da ferida, os quais requerem, entre outras coisas, um eficiente mecanismo proteolítico (fibrinolítico) que será descrito mais adiante neste capítulo.

Outras proteínas da cascata da coagulação

Sabe-se há bastante tempo que pacientes portadores de deficiência do fator XI não apresentam um grave perfil hemorrágico. O fator XIa, ativado pela trombina, converte o fator IX em IXa. Acredita-se que esse fator aumente os níveis de fator IXa, mas não é crucial para sua função. O fator XII, a pré-calicreína e o cininogênio de alto peso molecular foram todos implicados na ativação das plaquetas quando estas são expostas a superfícies carregadas negativamente, tais como o vidro ou caulim. Acredita-se que essas proteínas trabalhem associadamente na produção do fator XIIa, o qual ativa o fator XI em XIa e, por fim, ativa o fator IX em fator IXa. Esse método de "ativação de superfície" é utilizado para desencadear o teste do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) usado na determinação do estado funcional do sistema do fator IXa.

Regulação da Coagulação

Quando se discutem os mecanismos hemostáticos devem ser feitas considerações sobre os inibidores naturais da coagulação sanguínea. Garantir que não ocorra formação indevida de coágulos é tão importante quanto o processo pró-coagulante. O objetivo do sistema de coagulação é de selar o local de lesão vascular; potentes mecanismos antitrombóticos devem entrar em ação para garantir que o coágulo permaneça restrito à área da lesão. Diversos mecanismos antitrombóticos foram elucidados; os mesmos serão discutidos em detalhes a seguir e estão resumidos na Figura 31-4. O ponto mais importante é como controlar a extremamente eficiente cascata da coagulação após ter sido desencadeada.

O controle estrito da cascata da coagulação é mediado por diversas proteínas que agem como anticoagulantes naturais, todas as quais contam com os primeiros traços de trombina oriunda do local da lesão vascular ao redor para que sejam ativadas. Em geral, a teoria é simples: ligar ou degradar quaisquer proteínas pró-coagulantes ativadas que consigam escapar do local da lesão. Simultaneamente, o local da injúria deve ser protegido da invasão ou da inclusão dessas mesmas proteínas inibitórias.

Uma vez que a trombina é a principal proteína pró-coagulante, faz sentido que sua inativação tenha uma alta prioridade. Existe um elegante mecanismo que, em vez de degradar a trombina, utiliza a trombina para catalisar um grupo importante de proteínas anticoagulantes, o sistema das proteínas C e S. Na microcirculação, onde há uma elevada relação superfície-volume celular, predomina o sistema proteína C/proteína S. As células endoteliais vasculares normalmente expressam trombomodulina em suas membranas. A trombomodulina é um cofator proteico transmembrana que não possui atividade enzimática conhecida. Ela liga a trombina que escapa da superfície das plaquetas ao redor, mas que não é levada pelo fluxo no interior do vaso.

A trombomodulina, como o próprio nome sugere, altera a conformação da trombina e retira efetivamente sua capacidade de clivar o fibrinogênio, de ativar plaquetas e de ativar os fatores V e VIII. Em vez disso, a nova conformação da trombina lhe confere uma afinidade 2.000 vezes maior para ativação da proteína C dependente de vitamina K.[12] A proteína C ativada (PCa) possui características consideravelmente homólogas aos outros fatores dependentes de vitamina K, completa com um domínio Gla, um domínio hidrofóbico e um domínio ativo tipo serina protease. A proteína S, uma proteína ligada à membrana que não possui qualquer atividade inata, é o cofator para a PCa. Entretanto, quando a PCA se liga, o complexo cliva e destrói de forma bastante eficiente quaisquer fatores Va e VIIIa que possam ter sido liberados pela superfície da plaqueta, o que retarda a coagulação e protege o indivíduo normal contra coagulação intravascular ao acaso.

Outra proteína, a ATIII, é uma serina protease inibidora ("serpina") encontrada no plasma. Ela inibe a coagulação através de ligação covalente 1:1 aos locais ativos da trombina e de determinadas serina proteases (fatores IXa, Xa e XIIa). Essa reação é normalmente lenta, mas é acelerada em cerca de 1.000 vezes na presença de heparan sulfato, uma proteoglicana sintetizada na

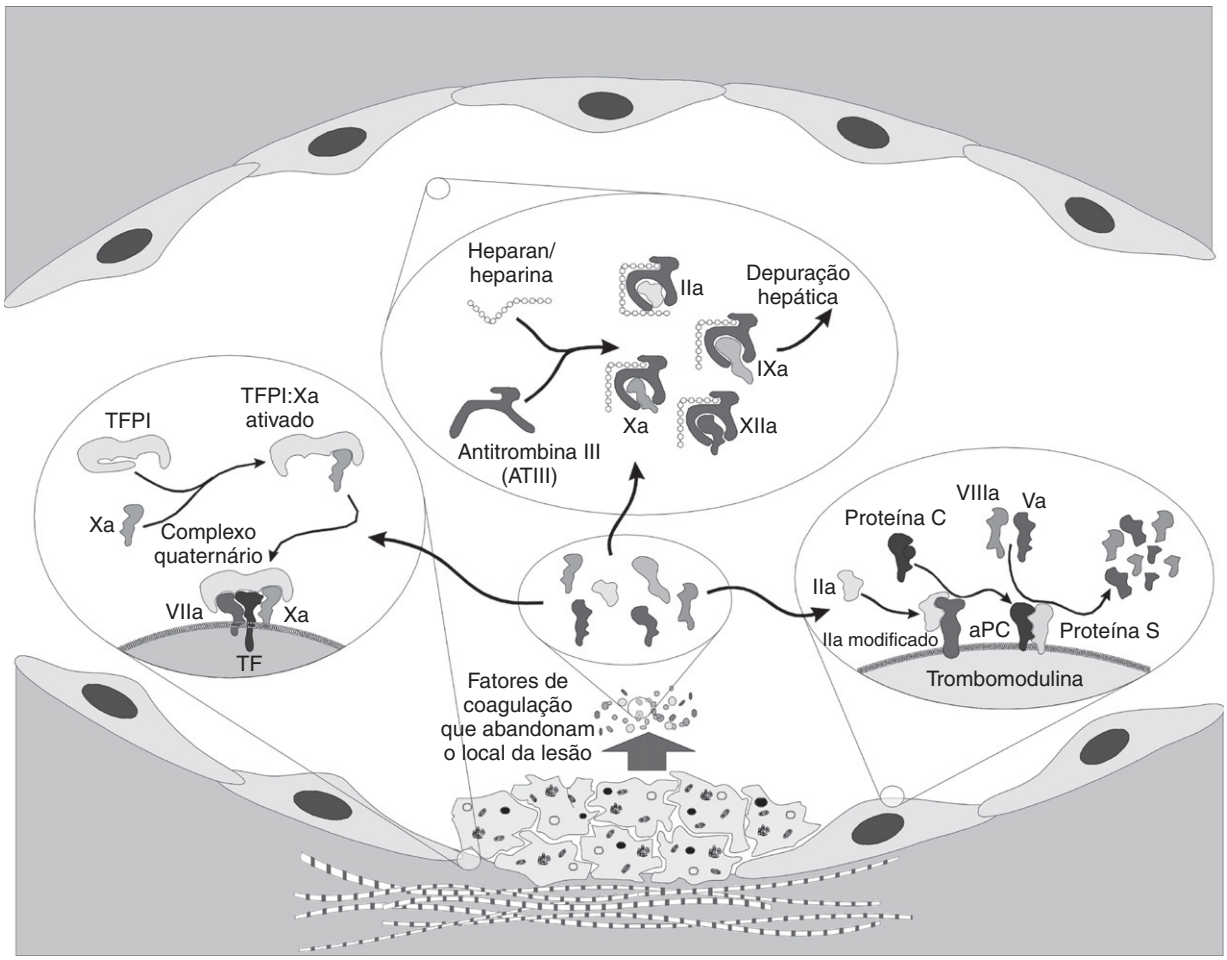


FIGURA **31-4** O sistema de inibição da formação do coágulo: exemplos de proteínas que cooperam para limitar a formação de fibrina no local da lesão vascular através da inativação de fatores de coagulação. A antitrombina III (*ATIII*) sofre alterações conformacionais na presença de heparina/heparan, o que permite que ela se ligue e sequestre os fatores IIa (trombina), IXa, Xa e XIIa. A antitrombina é posteriormente depurada no fígado. Quando quantidades mínimas de trombina ligam-se à trombomodulina na membrana de células endoteliais intactas, o dímero trombina-trombomodulina sofre uma mudança conformacional que o permite ativar a proteína C, a qual está ligada à membrana pela proteína S para formar um complexo protease específico para os fatores Va e VIIIa. A perda desses dois fatores interrompe a cascata da coagulação de modo suficiente para prevenir a coagulação intravascular disseminada. Um inibidor final, o inibidor da via do fator tecidual (*TFPI*, *tissue fator pathway inhibitor*), é primeiramente ativado pelo fator Xa e então se liga ao complexo fator tecidual *(FT)*/VIIa para interromper a conversão de quantidades adicionais de fator X. *PCa*, Proteína C ativada.

superfície das células endoteliais. (Atinge-se um efeito terapêutico similar ao da administração de um fármaco intimamente relacionado, o sulfato de heparina.) Embora a ATIII se ligue unicamente a esses fatores sem os degradar, em condições fisiológicas normais provavelmente não ocorre reativação quando os mesmos se desligam da ATIII. Os complexos ATIII-protease são depurados no fígado. Acredita-se que a ATIII seja responsável pela formação de complexos com proteases que caem na circulação.

Por fim, conforme mencionado previamente, o TFPI é um inibidor de protease encontrado em baixas concentrações no plasma, em sua maior parte ligado a lipoproteínas circulantes ou a moléculas de heparan na membrana de células endoteliais. É capaz de inativar o fator Xa e o complexo FT/VIIa; ele deve em primeiro lugar ligar-se ao fator Xa antes de poder ligar-se ao complexo FT/VIIa. Ao que parece, o TFPI é o principal inibidor do fator Xa livre circulante, e pode ser o responsável por um desvio na ativação do fator IX pelo complexo FT/VIIa para converter-se no fator XI ativado pela trombina. O inibidor é encontrado em concentrações elevadas nos pacientes portadores de hemofilia A e B, aparentemente devido ao fato de haver menores quantidades de substratos disponíveis para ligar-se ao TFPI. Esta observação oferece uma explicação sobre o porquê de indivíduos hemofílicos apresentarem hemorragia apesar de terem concentrações normais de FT, de fator VIIa e fator Xa no local da lesão. O TFPI é sintetizado no fígado e nas células endoteliais.

AGENTES PRÓ-COAGULANTES

Na prática médica e odontológica é essencial que se tenha a devida precaução para evitar a ocorrência de hemorragia grave. Esse cuidado é de especial importância para os pacientes portadores de hemofilia, pacientes com doença hematopoética e para pacientes em uso de tratamentos que sabidamente afetam a hemostasia. É prudente nesses casos tomar medidas de precaução, que podem incluir administração de fatores de coagulação, hospitalização ou ambos. Por outro lado, os pacientes normais geralmente não necessitam mais do que uma assistência hemostática temporária (p. ex., compressas, pinça hemostática, ligadura ou outras manobras localmente ativas) para facilitar a hemostasia normal e permitir que ocorra a coagulação. A Tabela 31-2 descreve em linhas gerais diversos métodos para controle do sangramento.

Manobras Locais

Um problema hemostático intrigante pode surgir a partir do brotamento contínuo de sangue oriundo de pequenas arteríolas, veias

TABELA **31-2**

Métodos de Controle do Sangramento

RESULTADO DESEJADO	MÉTODOS FISIOLÓGICOS	MÉTODOS FÍSICOS	AGENTES QUÍMICOS
Hemostasia	Vasoconstrição, tampão plaquetário, retração do coágulo	Compressão, eletrocautério, resfriamento, suturas	Epinefrina, adstringentes-estípticos*
Coagulação	Pró-coagulantes: trombina, plaquetas, outros fatores de coagulação	Matrizes físicas: gelatina, celulose, colágeno	Trombina tópica, selante de fibrina, antifibrinolíticos

*Agentes químicos que desnaturam proteínas incluem sais de alumínio, zinco, ferro e prata; álcool; e ácido celulósico.

e capilares. Não há possibilidade de ligar esses vasos; assim, devem usar-se compressas e preparações intra-alveolares, agentes vasoconstritores e pró-coagulantes. Agentes estípticos ou adstringentes, utilizados de forma extensa no passado, não são mais vistos como procedimentos racionais de rotina para a hemostasia na maioria das aplicações; todavia, alguns adstringentes são comumente utilizados durante a retração gengival como auxílio do posicionamento do tecido durante a confecção de moldagens.

O sangramento provocado por cirurgias dentoalveolares é controlado mais frequentemente pela aplicação de compressão direta com gaze de algodão estéril. Caso esse tratamento seja inadequado, o clínico deve identificar a fonte de sangramento, se originada em tecidos moles ou no interior de estruturas ósseas. O sangramento dos tecidos moles pode ser controlado por hemostáticos, ligadura, eletrocautério ou aplicação de colágeno microfibrilar ou folhas de colágeno (em superfícies de sangramento amplas). O colágeno microfibrilar, feito de colágeno purificado de pele bovina, é utilizado por via tópica para conter determinadas condições hemorrágicas que não respondem aos métodos convencionais de hemostasia. O colágeno acelera a agregação de plaquetas e pode ter eficácia limitada em pacientes portadores de distúrbios plaquetários ou hemofilia.

Preparações Intra-alveolares

O sangramento de estruturas ósseas, especialmente de alvéolos após a extração de elementos dentais, pode ser controlado por diversos meios. Caso a tentativa inicial de atingir hemostasia com gaze de algodão estéril e compressão não seja bem-sucedida, pode-se inserir no interior da cripta óssea uma esponja de gelatina ou de celulose desnaturada, ou um tampão de colágeno.

A intenção das esponjas de gelatina é constituírem uma matriz na qual plaquetas e hemácias podem ficar retidas. Fazendo isso, as esponjas facilitam a ruptura das plaquetas e podem absorver de 40 a 50 vezes seu próprio peso em sangue, duas características que auxiliam a coagulação. Elas tipicamente são reabsorvidas no prazo de quatro a seis semanas. Uma vez que são feitas de gelatina, elas devem ser aplicadas secas; quando umedecidas, elas se tornam difíceis de serem manipuladas. Por esse motivo, muitos profissionais preferem usar preparações de celulose desnaturada ou esponjas de colágeno.

As esponjas ou gazes de celulose desnaturada funcionam como um tampão físico e como um agente hemostático químico. O aparente efeito promotor de coagulação ocorre pela liberação de ácido celulósico, o qual desnatura a hemoglobina, e esses produtos de degradação ajudam a ocluir o local da lesão. O ácido celulósico, de forma similar ao ácido tânico, inativa a trombina; o uso da esponja de celulose em conjunto com esse pró-coagulante é ineficaz. Estão disponíveis duas formas de esponja de celulose — a de celulose oxidada e a de celulose oxidada regenerada. Ambos os materiais provocam prolongamento do tempo de cicatrização, particularmente a celulose oxidada, que notadamente interfere com a regeneração óssea e com a epitelização. Embora se diga que a celulose regenerada tenha menor efeito inibitório, nenhum curativo deve ser deixado de forma permanente na ferida caso ele possa ser removido.

O tampão de colágeno, de modo semelhante ao colágeno microfibrilar, acelera a agregação de plaquetas e forma uma barreira física. Devido ao fato de ser geralmente feito de fontes de colágeno bovino, ocasionalmente podem ocorrer respostas do tipo corpo estranho. No geral, o tampão de colágeno ativa as plaquetas de forma mais completa e é o produto intra-alveolar preferido.

Fatores de Coagulação Tópicos

Os mais fisiológicos dos agentes hemostáticos são os próprios fatores de coagulação. A trombina tópica é frequentemente utilizada na clínica, assumindo que em outros aspectos o sistema de coagulação seja normal. A aplicação deve permanecer por via tópica; caso administrada por via intravenosa, a trombina causa trombose extensa e possivelmente óbito. A trombina aplicada por via tópica (particularmente em conjunto com uma matriz compatível, como a esponja de gelatina) funciona como um agente hemostático, especialmente se o paciente apresenta uma deficiência da coagulação ou se faz uso de anticoagulantes orais, pois tudo o que é necessário para a coagulação é um estoque normal de plaquetas, fibrinogênio e de fator XIII no plasma. Caso o sangue flua muito livremente, deve-se atingir uma hemostasia física temporária antes que a trombina tópica possa ter valor prático. O uso de trombina não está isento de problemas. As preparações atualmente disponíveis, especialmente os produtos bovinos, podem ser preparações relativamente grosseiras que ainda contêm plasmina, um agente fibrinolítico (discutido mais adiante). Também podem ser gerados anticorpos contra a trombina bovina ou contra o fator V bovino; este último pode apresentar reação cruzada com o fator V humano e levar a uma inibição adquirida e sangramento.

O selante de fibrina, também algumas vezes denominado *cola de fibrina*, é um dos mais promissores agentes hemostáticos que apareceu nos últimos anos.[5] Com esse agente, o conceito da aplicação da trombina tópica é levado a um estágio adiante. Trombina bovina ou humana e cloreto de cálcio são misturados em uma seringa; em outra seringa coloca-se fibrinogênio humano purificado com fator XIII, aprotinina e outras proteínas plasmáticas (fibronectina e plasminogênio). As duas soluções são misturadas em um recipiente único, onde a trombina transforma o fibrinogênio em monômeros de fibrina. Inicialmente eles assumem forma de gel por causa das pontes de hidrogênio, mas no prazo de três a cinco minutos o fator XIII, na presença de Ca^{2+}, inicia o estabelecimento das ligações cruzadas e aumenta a força tensional do coágulo.[5] À medida que o coágulo se solidifica, o selante assume uma cor branca leitosa.

A velocidade de formação do coágulo de fibrina depende da concentração de fibrina; 4 UI/mL produzem um coágulo em aproximadamente um minuto, enquanto 500 UI/mL requerem apenas poucos segundos. A força do coágulo depende da concentração de fibrinogênio. Caso utilizado em uma área em que há a probabilidade de o coágulo ser quebrado muito precocemente, ou em pacientes com comprometimento da hemostasia, pode ser adicionado um inibidor de protease como a aprotinina para retardar a fibrinólise. A aprotinina age inibindo a plasmina, que é geralmente transportada em conjunto com a trombina. O termo *cola* surgiu do fato de que esse material tem sido utilizado para literalmente aderir tecidos de forma natural em muitas aplicações médicas.

O selante de fibrina está disponível comercialmente nos Estados Unidos. As frações proteicas são liofilizadas e requerem uma reconstituição cuidadosa a 37°C em condições estéreis; a

homogeneização apropriada dos materiais requer aproximadamente 30 minutos para ocorrer. Como resultado, o uso desse material em emergências é difícil; tipicamente, é mais utilizado em cirurgias programadas nos pacientes portadores de desordens hemorrágicas conhecidas. É também uma medicação de custo elevado; 1 mL do material custa algumas centenas de dólares. Entretanto, o selante de fibrina funciona bem no controle de microssangramentos e de brotamento de sangue que frequentemente acompanham os procedimentos odontológicos.[27]

Adstringentes e Estípticos

Os termos *adstringentes* e *estípticos* são intercambiáveis e dizem respeito a diferentes concentrações do mesmo fármaco. Muitos produtos químicos possuem capacidade de promover vasoconstrição ou de desnaturar proteínas, mas relativamente poucos deles são apropriados para uso em odontologia. As preparações adequadas são compostas principalmente de sais de diversos metais, particularmente de zinco, prata, ferro, e alumínio. Os sais de ferro e de alumínio são muito ácidos (pH 1,3 a 3,1) e irritantes.[36] O ferro causa manchas inoportunas, mas não permanentes, no esmalte, enquanto as manchas de prata podem ser permanentes.

Em odontologia, os adstringentes atualmente disponíveis são utilizados apenas para auxiliar na hemostasia enquanto promovem retração do tecido gengival. Outras aplicações, como o controle do sangramento após cirurgia, não são vistas tão favoravelmente como no passado, época em que o sulfato férrico a 20% (solução de Monsel) e o cloreto de zinco a 8% estavam entre os agentes mais popularmente utilizados. Os sais de alumínio e de ferro exercem seus efeitos através da desnaturação de proteínas do sangue e dos tecidos, as quais se aglutinam e formam tampões que ocluem os orifícios dos capilares. Em um modelo de mandíbula de coelho, a aplicação de sais de sulfato férrico em feridas ósseas provocava intensa resposta tipo corpo estranho e prolongamento do tempo de cicatrização em muitos dos locais experimentais em comparação com os locais controle.[24] Quando os sais foram irrigados, o coágulo foi removido e essa resposta foi bastante reduzida, não persistindo resposta inflamatória ou retardo no reparo ósseo.

Caso esses compostos sejam utilizados na odontologia, é fundamental que sejam usados por curto período de tempo, com irrigação abundante e debridamento para remover os produtos de degradação. Eles não devem ser aplicados a áreas com material ósseo exposto de forma a evitar inflamação ou complicações do retardo da cicatrização como a incômoda alveolite seca. O ácido tânico (0,5% a 1%) é um adstringente eficaz; ele também precipita proteínas, incluindo a trombina, mas é frequentemente incompatível com outros fármacos e sais metálicos utilizados em terapêutica. Por fim, o uso de um adstringente em um paciente com até mesmo uma leve tendência a sangramento pode garantir uma hemostasia temporária, mas subsequentemente ocasiona uma maior área de brotamento prolongado de sangue após a descamação do tecido quimicamente afetado.

Vasoconstritores

Pode-se obter hemostasia temporária com o uso de agentes vasoconstritores adrenérgicos, em geral a epinefrina. Tais vasoconstritores devem ser aplicados por via tópica ou logo abaixo da mucosa apenas para que os efeitos fiquem restritos ao local ou durante períodos muito curtos, com a finalidade de evitar isquemia prolongada e necrose tecidual. Em função de certa quantidade do fármaco ser absorvida sistemicamente, particularmente em tecidos inflamados ou abrasionados, podem ocorrer respostas cardiovasculares. Estão disponíveis soluções de epinefrina e compressas de algodão seco impregnados com epinefrina racêmica para aplicação tópica, mas geralmente preferem-se outros métodos para controle da hemorragia.

Intervenções Sistêmicas

Pacientes portadores de distúrbios hemorrágicos genéticos ou adquiridos geralmente apresentam deficiência no número de plaquetas, na função plaquetária ou anomalia ou inexistência de fatores de coagulação. O sangramento pode desenvolver-se várias horas após o trauma ou após a cirurgia. A hemorragia descontrolada geralmente não surge com a abrasão superficial, mas hemartrose e hemorragia são comuns com lesões mais profundas. A trombocitopenia é frequentemente induzida por fármacos ou está associada a outras doenças de origem mieloide; as hemofilias são geralmente inatas. Mediante avaliação apropriada e uso das terapias de suporte, em geral podem realizar-se cirurgias de grande porte sem ocorrência de incidentes graves (Tabela 31-3).

Anomalias plaquetárias

Pacientes que apresentam contagens de plaquetas inferiores a 50.000/mm^3 são de maior risco para cirurgia ou outros traumas, mas geralmente não exibem hemorragia espontânea até que a contagem fique abaixo de 20.000/mm^3. A transfusão de plaquetas deve ser reservada para situações agudas, devido ao risco de ocorrer aloimunização às plaquetas infundidas. Uma unidade de concentrado de plaquetas (igual à quantidade de plaquetas derivadas de 1 U de sangue total) eleva a contagem plaquetária em adultos de 4.000/mm^3 para 10.000/mm^3. Em pacientes com hiperesplenismo a recuperação das plaquetas é baixa, podendo ser indetectável nos pacientes com trombocitopenia imune. As formas idiopáticas podem beneficiar-se com administração de corticosteroides, com esplenectomia, com uso de imunossupressores ou com doses elevadas de imunoglobulina intravenosa (agudamente). Doenças induzidas por fármacos geralmente são aliviadas com a suspensão do fármaco envolvido. No caso de fármacos prescritos deliberadamente para alterar a função plaquetária (p.ex., aspirina ou uma tienopiridina como o clopidogrel), devem ponderar-se os riscos relativos de hemorragia *versus* tromboembolismo em relação ao procedimento planejado.

Hemofilia

Todas as formas de hemofilia são alterações de coagulação de base genética. Quanto à gravidade, podem variar desde leve, até moderada ou grave; essa classificação afeta de forma importante quais intervenções odontológicas podem ser realizadas. As formas mais comuns de hemofilia decorrem da deficiência dos fatores VIII e IX (hemofilia A e B). Embora a transmissão da hemofilia A ou B seja hereditária e ligada ao X, aproximadamente metade dos casos surgem espontaneamente como novas mutações.[32] Qualquer criança ou adulto que apresente hemofilia recentemente diagnosticada deve receber aconselhamento familiar fornecido pelos centros de tratamento de hemofilia. Os transtornos hemorrágicos (especialmente as formas leves) são em geral primeiramente detectados após procedimentos dentários como extrações ou cirurgia periodontal.

A hemofilia A ocorre quando há deficiência na atividade do fator VIII circulante. O fator VIII acelera a coagulação sanguínea agindo como um cofator na membrana da plaqueta para a ativação enzimática do fator X pelo complexo dos fatores IXa/VIIIa (Fig. 31-3). No estado inativo, o fator VIII é uma molécula proteica assimétrica. A quantidade média normal do antígeno do fator VIII é de 100 U/dL (variando entre 50 a 180 U/dL). Há hemofilia leve quando o paciente apresenta 5% a 30% da atividade normal do fator VIII no sangue. Na forma moderada da doença há cerca de 1% a 4% de fator VIII e a hemofilia grave apresenta menos de 1% de fator VIII. Indivíduos que possuem mais de 40% de antígeno do fator VII coagulam normalmente.

O gene para o fator VIII localiza-se no braço longo do cromossomo X (Xq28),[32] resultando em um padrão de herança ligado ao X. Na hemofilia grave associada ao fator VIII, as inversões dos genes correspondem a 45% das mutações, enquanto outros pacientes possuem mutações pontuais que frequentemente causam uma inserção prematura do códon finalizador, o que acarreta transcrição incompleta do RNAm. Em geral, o fenótipo de doença grave aparece apenas em indivíduos do sexo masculino com defeito no gene do fator VIII em seu cromossomo X único, em uma taxa de uma para cada 10.000 pessoas. Mulheres portadoras do cromossomo X defeituoso tipicamente não apresentam o fenótipo da doença, pois o gene intacto do fator VIII existente no outro cromossomo X fornece quantidades suficientes de proteína para permitir a coagulação normal. Todavia, a expressão do gene normal pode se tornar deprimida durante o desenvolvimento caso as células progenitoras favoreçam o cromossomo com o gene

TABELA **31-3**

Preparações Pró-coagulantes Utilizadas no Tratamento de Distúrbios Hemorrágicos

NOMES GENÉRICOS	NOMES COMERCIAIS (MARCA)	CONTEÚDO	USOS TERAPÊUTICOS
Produtos de Fator II			
Complexo protrombínico parcialmente ativado	Feiba Prothromplex-T	500 e 1.000 UI/frasco 600 UI/frasco	Hemofilia
Produtos de Fator VIII			
Fator anti-hemofílico, derivado do plasma	Beriate P, Hemofil, Immunate S/D	Concentrado de fator VIII: 250, 500, e 1.000 UI/frasco	Hemofilia A, DvW
Fator anti-hemofílico, derivado do plasma, purificado	Fanhdi	250, 500, 1000 e 1500 UI/frasco	Hemofilia A
Fator anti-hemofílico, recombinante	Advate, Kogenate FS Recombinate	Alfa octocogue: 250, 500, 1.000 e 1.500 UI/frasco; 250, 500 e 1.000 UI/frasco	Hemofilia A; pacientes sem HIV ou hepatite viral
Fator VIII	Fator VIII Biotest SDH, Fibrogammin P, Haemate P	250 UI/frasco	Hemofilia A, DvW
Produtos de Fator IX			
Fator IX	Fator IX Grifols Immunine	25, 500, 1.000 e 1.500 UI/frasco 200, 600 e 1.200 UI/frasco	Hemofilia B
Complexo Fator IX humano, purificado	*AlphaNine SD*[i], *ononine*[i]	500, 1000 e 1500 UI/frasco; contém pequenas quantidades dos fatores II, VII e X	Hemofilia B
Fator IX, Recombinante	*BeneFIX*[i]	250, 500 e 1000 UI/frasco	Hemofilia B; pacientes sem HIV ou hepatite viral
Produtos de Fator VIIa			
Fator VIIa, recombinante	*NovoSeven RT*[i]	1, 2 e 5 mg/frasco	Hemofilia A ou B; pacientes com inibidores para os fatores VIII ou IX
Produtos de Fatores Mistos			
Complexo coagulante anti-inibidor (*factor VIII inhibitor bypassing activity*)	*Autoplex T*[i], *Feiba VH*[i]	≥80 UI/bolsa; contém outros fatores de coagulação; preparado a partir de doadores únicos	Hemofilia A, DvW, hipofibrinogenemia, CID, síndrome de Kasabach-Merritt
Fator anti-hemofílico, crioprecipitado	—	≥80 UI/bolsa; contém outros fatores de coagulação; preparado a partir de doadores únicos	Hemofilia A, DvW, hipofibrinogenemia, CID, síndrome de Kasabach-Merritt

A menos que especificado de outra forma, todos os produtos são derivados de plasma humano ou, no caso de produtos recombinantes, com base em genes humanos.
CID, Coagulação intravascular disseminada; *HIV*, vírus da imunodeficiência humana; *DvW*, doença de von Willebrand; *FvW*, fator de von Willebrand.
[i]Nota da Revisão Científica: Produtos disponíveis nos USA.

defeituoso. O resultado é que algumas mulheres portadoras apresentam um fenótipo leve da hemofilia (ou raramente moderado), com concentrações de fator VIII entre 15% a 25% dos valores normais. Denominadas *portadoras sintomáticas*, sua tendência a sangramento frequentemente não é detectada até que ocorra uma lesão significativa, como extração de dentes, cirurgia ortognática ou cirurgia periodontal extensa. Por esse motivo, mulheres cujos parentes sejam hemofílicos devem ser questionadas e possivelmente realizar exames de sangue para determinar seu *status* como portadora e sua atividade do fator VIII.

A hemofilia B foi descoberta quando se notou que a combinação de plasma de diferentes pacientes hemofílicos algumas vezes permitia a formação normal de coágulos; deduziu-se que a segunda amostra corrigia o defeito da primeira. Posteriormente determinou-se que as responsáveis por aproximadamente um quinto das formas de hemofilia eram deficiências do fator IX. A literatura mais antiga refere-se à deficiência do fator IX como *doença de Christmas*, que recebeu o sobrenome da primeira família estudada com essa variante da hemofilia.

De modo semelhante à hemofilia A, o gene para o fator IX encontra-se no cromossomo X (Xq27.3)[32] e mostra o mesmo padrão de expressão familiar: homens são acometidos pela doença e mulheres são portadoras. Uma vez que este gene é consideravelmente menor que o gene do fator VIII (34 kDa *versus* 186 kDa), a maior parte das variações genéticas foram identificadas em famílias. Assim como na deficiência do fator VIII, deleções ou inserções parciais ou totais de genes levam a um quadro de hemofilia B grave, assim como ocorre com mutações tipo "nonsense" e algumas tipo "missense". Também como na hemofilia A, existem formas leves, moderadas e graves da doença, e podem existir mulheres portadoras sintomáticas. Clinicamente, as hemofilias A e B são indistinguíveis.

Doença de von Willebrand

Originalmente descrita por von Willebrand em 1926, a doença de von Willebrand (DvW) é um transtorno hemorrágico autossômico dominante que resulta de uma deficiência quantitativa ou qualitativa da GP FvW. O sexo masculino e o sexo feminino são igualmente acometidos; o defeito encontra-se em um gene autossômico dominante localizado no cromossomo 12.[15] A DvW pode ser a anomalia hemorrágica inata mais comum, e muitos casos permanecem não diagnosticados.

A GP FvW é produzida pelas células endoteliais vasculares e por megacariócitos, armazenada intracelularmente nos grânulos α das plaquetas e circula no plasma na forma de polímeros multiméricos. A atividade biológica normal requer multímeros de alto peso molecular, presumivelmente por causa de seu maior número de domínios de ligação com os ligantes. O FvW possui três funções importantes. A primeira é formar um complexo firme, mas não covalente, com o fator VIII (em uma relação de aproximadamente um fator VIII para 100 FvW), estabilizar o mesmo e tornar mais lenta a sua depuração da circulação. Em segundo lugar, o FvW promove adesão plaquetária normal, de alto cisalhamento, ao subendotélio durante a lesão e a exposição das proteínas da matriz subendotelial. Essa última função é mediada pelo tetrâmero GP Ib/IX/V encontrado nas plaquetas, e o FvW envolvido liga-se às proteínas da matriz subendotelial. Em terceiro lugar, o FvW é uma das proteínas que se liga aos múltiplos receptores GP IIb/IIIa na membrana plaquetária em conjunto com o fibrinogênio, colaborando para a estabilização das plaquetas que estão em processo de agregação.

Em paralelo houve a observação de que a ristocetina, um dos primeiros antibióticos contra estafilococos, causava trombocitopenia em muitos pacientes. A razão é que o fármaco liga-se à membrana das plaquetas, o que estimula a ligação do FvW, o que resulta em agregação plaquetária, formação de trombo e trombocitopenia por depleção. Embora o antibiótico tenha sido retirado do uso clínico por causa disso, atualmente ele é utilizado como um teste para o FvW. Ao se misturar ristocetina, plaquetas lavadas e plasma de paciente afetado, ocorre uma correlação inversa entre a quantidade de FvW funcional presente no plasma (originalmente denominado *cofator ristocetina*) e a quantidade de ristocetina necessária para induzir agregação plaquetária. Quando o ensaio do cofator ristocetina é comparado a testes que mostram a quantidade de proteína FvW presente no plasma, pode ser feito o diagnóstico do tipo de DvW.

O transtorno hematológico na DvW pode manifestar-se em forma de alterações do FvW estruturais ou quantitativas. Existem três tipos básicos da doença. A DvW tipo 1 associa-se a um defeito quantitativo leve na quantidade de FvW produzido. Os títulos de antígeno FvW (proteína FvW total) e a atividade do cofator ristocetina (proteína FvW funcional) são equivalentes. Este é o tipo mais comum (80%) e que mais frequentemente se manifesta por sangramento mucocutâneo. A DvW tipo 2 é um defeito na quantidade de multímeros de alto peso molecular presentes no plasma, causando uma significativa redução na adesão plaquetária, mas pouca mudança no antígeno FvW total. Existe uma elevada relação entre o antígeno e a atividade do cofator ristocetina. A DvW tipo 3 é caracterizada por distúrbios hemorrágicos graves devido a uma ausência essencial de qualquer FvW, com concomitantemente baixas concentrações de fator VIII e adesão plaquetária diminuída. Esse terceiro tipo da doença é raro, ocorrendo principalmente em homozigotos ou heterozigotos compostos filhos de pais portadores de variantes leves ou assintomáticas da DvW.

Tratamento

O tratamento de qualquer das variedades de hemofilia ou da DvW requer a restauração do fator apropriado de forma que a atividade do complexo dos fatores IXa/VIIIa seja suficiente. Para o tratamento da hemofilia A estão disponíveis diversos produtos para reposição do fator VIII (Tabela 31-3).[32] Uma vez que a meia-vida do fator VIII é de cerca deoito a 12 horas, o paciente deve receber nova infusão com pelo menos metade da dose original em intervalos de aproximadamente 12 horas para prevenir sangramento tardio em feridas cirúrgicas.

Até mais recentemente, a única forma de se obter o fator VIII era através de hemoderivados humanos combinados. Inicialmente, o método mais comum era o uso de crioprecipitado. O crioprecipitado é a fração proteica insolúvel a frio (precipitado) produzida quando o plasma fresco congelado é descongelado a 4°C. É composto principalmente de fator VIII, fibrinogênio e FvW. Classicamente era um dos principais pilares do tratamento da hemofilia do fator VIII, mas virtualmente deixou de ser utilizado com o desenvolvimento de métodos de produção de fator VIII recombinante. Assim como o plasma, o crioprecipitado não sofre inativação viral. Atualmente, o uso mais comum do crioprecipitado é como uma fonte de fibrinogênio para o tratamento de coagulopatia intravascular disseminada.[3] O crioprecipitado ainda é ocasionalmente utilizado para o tratamento da DvW, particularmente se obtido de doador único após estímulo com desmopressina, mas esse uso está em declínio.

Os hemoderivados que contêm fator VIII modernos reduziram grandemente o risco de transmissão viral devido ao rastreamento dos doadores e aos protocolos de inativação viral. Atualmente são utilizados dois métodos para inativar vírus: calor e solventes detergentes. Todos os vírus que possuem envelopes lipídicos são prontamente destruídos, incluindo o vírus da imunodeficiência humana (HIV), o vírus da hepatite B e o vírus da hepatite C. Os vírus que não possuem envelopes lipídicos como o parvovírus B19 e o vírus da hepatite A ainda podem ser transmitidos pelos produtos inativados por solvente detergente ou pelo calor. Atualmente está disponível a vacina para a hepatite A e os pacientes com hemofilia ou DvW são encorajados a realizar a vacinação tão logo possível.

Algumas empresas purificam ainda mais seus produtos à base de fator VIII oriundos de proteínas de diversos doadores, submetendo-os a colunas de afinidade, elevando a atividade específica desses preparados e reduzindo de forma adicional o risco de transmissão viral. Esses produtos têm maior custo. Um dos produtos à base de fator VIII, o Haemate-P®, é purificado através de um processo que mantém uma quantidade considerável de FvW. Embora ainda seja ocasionalmente utilizado em pacientes com hemofilia do fator VIII, esse produto se tornou a forma favorita de se tratar hemorragias ou possíveis hemorragias de pacientes portadores das formas moderadas a graves da DvW e é principalmente utilizado para esse fim. Tem a grande vantagem de poder ser produzido em larga escala, liofilizado com finalidade de maior estabilidade e melhor armazenamento, e reconstituído quando necessário. É considerado bastante seguro em relação à contaminação viral.

Atualmente, a maioria dos pacientes com hemofilia do fator VIII faz uso de produtos à base de fator VIII recombinante, principalmente se apresentarem testes negativos para o vírus HIV ou para o vírus da hepatite C. Essas proteínas são derivadas da transfecção estável do cDNA do fator VIII humano em células de ovário de hamster chinês (*chinese hamster ovary*, CHO) ou em células de rim de hamster jovem (*baby hamster kidney*, BHK), com resultante transcrição e produção da proteína. Os produtos de primeira geração requerem a adição de albumina humana para promover estabilização do produto através do processo de purificação; os produtos de segunda e terceira geração atualmente são isentos de albumina. A diferenciação é importante, pois a albumina adiciona um pequeno risco de contaminação viral. Os novos produtos são considerados isentos de contaminação viral, apresentam elevadas atividades específicas e têm sido bem-sucedidos em corrigir transitoriamente o transtorno hemorrágico. A principal dificuldade é que o uso desses "antígenos estranhos" em paciente portador de hemofilia grave que praticamente não produz proteína endógena pode levar ao desenvolvimento de anticorpos contra o fator VIII, conhecidos em hematologia como *inibidores* e discutidos em maiores detalhes adiante. Na maioria dos pacientes que os desenvolvem, os inibidores ficam em baixas titulações e são controláveis com infusões diárias de baixas doses de fator VIII, de modo a desenvolver tolerância imunológica ao longo do tempo.

Outra estratégia para o tratamento da hemofilia tipo A leve e da DvW tipo 1 foi introduzida após verificar-se que a desmopressina, o análogo 1-desamino-8-D-arginina sintético da vasopressina (hormônio antidiurético) era capaz de prevenir o sangramento em muitos desses pacientes. Essa medicação faz com que o fator VIII endógeno, o FvW e o ativador do plasminogênio sejam liberados de seus locais de armazenamento no endotélio vascular. Em muitos

pacientes portadores de hemofilia leve ou DvW tipo 1 a estrutura das proteínas é normal, mas suas concentrações são baixas. Com a desmopressina podem ser atingidos aumentos transitórios de cerca de duas a três vezes as concentrações basais do paciente, o que pode ser suficiente para permitir uma hemostasia adequada durante cirurgias menores. Para os hemofílicos que usam um doador único (geralmente pai, mãe ou irmão) como fonte exclusiva de fatores de coagulação a fim de diminuir o risco de transmissão viral, a desmopressina pode ser dada ao doador antes da doação para que dobre o triplique a quantidade de fator VIII recuperado.

A vantagem da desmopressina sobre a vasopressina é que ela retém a atividade liberadora do fator VIII, mas é desprovida dos efeitos vasoconstritores da vasopressina. A característica mais importante é que a desmopressina é isenta do risco de transmissão viral inerente aos produtos hemoderivados. A desmopressina está sujeita à hidrólise peptídica e pode ser injetável ou intranasal. É normal a ocorrência de rubor facial leve durante a infusão; os efeitos adversos comuns são cefaleia, náusea e sensação de cabeça vazia. Devido às suas propriedades antidiuréticas, deve haver restrição hídrica durante 12 horas para evitar sobrecarga de volume. (Esse fármaco é também utilizado em doses menores para auxiliar no tratamento de crianças com enurese noturna.)

Historicamente, tem sido difícil a purificação dos concentrados de fator IX. Os preparados de fator IX mais comuns são conhecidos como *complexo protrombínico*, pois, embora contenham altas concentrações de fator IX, também apresentam os fatores II e X e certa quantidade de fator VII (Tabela 31-3).[31] Em virtude da presença do excesso de fatores de coagulação extras (alguns parcialmente ativados), a coagulação intravascular disseminada é um problema eventual; assim, em algumas preparações é adicionada heparina para reduzir a geração de trombina durante o armazenamento. Esses concentrados ainda estão em uso simplesmente por questões de custo. De modo similar aos concentrados de fator VIII, eles são submetidos a diversas formas de inativação viral para reduzir a transmissão do HIV, do vírus da hepatite B e da hepatite C.

Uma formulação de fator IX recombinante foi aprovada para uso em 1997. Similar a todos os produtos recombinantes, ela é isenta de contaminação viral. É produzida em células CHO. A principal dificuldade no desenvolvimento desses produtos é a vasta modificação pós-translacional que a proteína natural sofre. Todas as seguintes alterações devem ocorrer para ativar a proteína: onze pontes dissulfeto, uma β-hidroxilação, uma sulfatação, uma fosforilação e 12 γ-carboxilações. O produto recombinante tem várias diferenças em relação à proteína nativa: apenas 60% está completamente carboxilado, 15% está fosfatado e apenas 1% fosforilado. Como resultado, a proteína não é tão eficaz como o fator natural, de modo que em geral os pacientes necessitam de cerca de uma vez e meia mais proteína do que a proteína derivada do plasma altamente purificada para atingir um aumento suficiente nos níveis de fator IX. O custo é também substancialmente maior por unidade infundida.[33]

Um aspecto da terapia com hemoderivados frequentemente ignorado é o custo. Em média, um paciente portador de hemofilia A usa de US$ 10.000 a US$ 90.000 em fator por ano dependendo do tipo de produto utilizado e da dose necessária. Pacientes portadores de hemofilia mais jovens geralmente fazem uso de produtos recombinantes para evitar uma potencial exposição viral.

A correção da hemofilia através da transferência gênica é perseguida de forma intensa, como uma esperança para o futuro. A terapia gênica está em seus estágios iniciais, mas a hemofilia é considerada um dos alvos mais ideais para os testes iniciais, pois as proteínas ativas são encontradas na corrente sanguínea e podem ser produzidas em praticamente qualquer tecido desde que elas possam ser liberadas no sangue. Será interessante observar qual transferência de gene para hemofilia será bem-sucedida primeiramente. O gene do fator VIII é maior e mais difícil de ser transferido, mas a proteína resultante sofre muito menos modificações pós-translacionais do que ocorre com o fator IX.

Inibidores

Um problema perturbador no tratamento de pacientes hemofílicos é o desenvolvimento de anticorpos inibidores contra o fator deficiente.[25] Aproximadamente 10% dos pacientes com hemofilia A grave expressam altos títulos de inibidor, geralmente nos primeiros anos de tratamento com concentrados de fator VIII. Diversas manobras devem ser utilizadas para proteger esses pacientes contra crises hemorrágicas. A tarefa mais crucial é a de determinar se o paciente apresenta baixos ou elevados títulos de anticorpos. Pacientes com baixos títulos podem em geral receber quantidades excessivas de reposição do fator, depletando o anticorpo inibidor de forma suficiente a permitir que o fator remanescente promova hemostasia. Embora baixos títulos dos inibidores possam persistir ao longo de anos, eles não mostram a típica resposta do estímulo à formação de aloanticorpos após exposição a concentrados de fator VIII humano. Deve-se ter cautela em utilizar esse método para procedimentos eletivos devido ao risco de que em alguns pacientes a infusão adicional de fator fará com que as titulações dos inibidores aumentem de níveis baixos para elevados, o que tornam mais difíceis as futuras intervenções durante crises.

É crucial a prevenção ou a redução do risco de hemorragia nos pacientes com elevados títulos de inibidores. Demonstrou-se a eficácia da infusão diária de altas, médias ou baixas doses de reposição de fator para induzir tolerância imunológica. A administração concomitante de fármacos imunossupressores pode deprimir ainda mais a formação de anticorpos. Este protocolo é muito mais eficaz para inibidores de autoanticorpos do que para respostas aloimunes. Ocasionalmente, um curto curso de infusões intravenosas diárias de IgG é também capaz de reduzir os títulos. Uma vez atingida a tolerância imunológica, a maioria dos pacientes requer uso contínuo de infusões profiláticas de baixas doses de fatores pelo menos uma vez por semana.

Em presença de um quadro de hemorragia aguda ou de um problema odontológico de urgência, o uso de fator VIII porcino pode eventualmente ser vantajoso. Embora não esteja facilmente disponível nos Estados Unidos, está sendo desenvolvida uma versão recombinante. A proteína é completamente funcional em seres humanos, no entanto anticorpos inibidores dirigidos contra a forma humana tendem a não desenvolverem uma reação cruzada intensa. Os efeitos adversos incluem febre, calafrios, cefaleia, vômitos e raramente anafilaxia. O uso contínuo pode resultar no desenvolvimento de anticorpos espécie-específicos ou, ocasionalmente, tolerância imunológica ao antígeno humano.

Quando pacientes hemofílicos com altos títulos de inibidores requerem suporte para coagulação, mas a terapia de reposição de fator VIII não pode ser utilizada, dois outros produtos podem ser eficazes. O fator VIIa é uma proteína recombinante derivada em células BHK transfectadas com cDNA do fator VII e é isenta de risco de transmissão de vírus patogênicos humanos. Durante o processamento, ela se ativa espontaneamente em fator VIIa. A proteína, como agente terapêutico, age de modo semelhante ao seu correspondente endógeno: combina-se ao FT presente em todos os locais de agressão para estimular a conversão dos fatores IX e X em seus respectivos análogos ativados. Uma vez que o FT é encontrado apenas no local da lesão, não há problema de desenvolvimento de coagulação intravascular disseminada. Além disso, o fator VIIa não é prontamente inativado pela ATIII, o que dá a ele meia-vida suficiente para permitir a hemostasia. Ele possui uma meia-vida muito mais curta (apenas duas ou três horas) do que o fator VIII ou o fator IX e necessita de administração de elevadas doses a cada duas horas durante o tratamento odontológico. A limitação do uso desse fármaco é que seu mecanismo de ação visa a atingir formação suficiente de trombina através da parte da cascata da coagulação que tem como intenção produzir apenas pequenas quantidades de trombina. Parece funcionar bem para a hemostasia inicial, mas têm sido relatadas dificuldades no controle de episódios hemorrágicos que ocorrem 48 horas ou mais após a cirurgia (dados não publicados). O uso tópico de selante de fibrina em conjunto com esse produto parece ser uma opção racional. Atualmente, o custo dessa medicação é de cerca de vários milhares de dólares por dose.

A outra medicação que pode ser utilizada é um complexo pró-coagulante conhecido como FEIBA VH (*factor eight inhibitor bypassing activity*). A forma VH é um concentrado aquecido a vapor dos fatores II, VII, IX e X (isto é, os fatores de coagulação dependentes de vitamina K) derivados do plasma em suas formas

inativas e ativas. Ainda não se sabe como essa medicação corrige transtornos de coagulação, mas acredita-se que quantidades extras de fatores II e X formem complexos com o fator V endógeno, reconstruindo a via comum e eliminando[iii] a necessidade do fator VIII. A principal dificuldade com essa medicação é que a quantidade adicional de alguns fatores de coagulação pode ser excessiva e provocar trombose em outros locais do organismo. Entre o FEIBA ou o fator VIIa, não é possível predizer qual produto será melhor para um determinado paciente. Alguns pacientes claramente reagem melhor com um do que com o outro, mas o motivo pelo qual isso ocorre permanece incerto.

AGENTES QUE PROMOVEM OU INIBEM A FIBRINÓLISE

Fibrinolíticos

Conseguir hemostasia e limitar sua progressão são aspectos essenciais do sistema de coagulação; o remodelamento ou a degradação de coágulos quando os mesmos não são mais necessários é uma faceta crucial do reparo vascular. Com o progresso da cicatrização é necessário que haja remoção de parte ou de toda a fibrina depositada, de modo que o fluxo sanguíneo ao tecido afetado possa ser restabelecido. Esse processo é mediado pela plasmina, uma protease (Fig. 31-5). Quando a fibrina é inicialmente depositada, a trombina estimula as células endoteliais adjacentes a liberar ativador tecidual do plasminogênio (t-PA) e ativador do plasminogênio tipo uroquinase (u-PA).

O t-PA (uma serina protease com um domínio de ligação de fibrina) deve aderir às moléculas de fibrina para exercer sua ação. Essa ligação ocorre nos resíduos de lisina da fibrina. Quando aderido, o t-PA liga-se e cliva o plasminogênio (também em um resíduo lisina) liberando plasmina, outra serina protease. A plasmina tem a capacidade de ligar-se diretamente à fibrina. Independentemente da fibrina, o u-PA ativa o plasminogênio originando plasmina ativa na circulação. A plasmina associada ao t-PA cliva a fibrina, libera produtos de degradação da fibrina e degrada os fatores V e VIII, o que inibe a formação de outros coágulos. O t-PA pode associar-se ao plasminogênio circulante, mas não o ativa efetivamente, a menos que ambos estejam ligados à fibrina, o que é uma consideração importante no uso terapêutico desse composto.[9]

Como se espera, existem mecanismos estritos de controle da atividade da plasmina. Sem tal controle, a plasmina circulante causaria fibrinólise sistêmica e sangramento nos locais previamente coagulados. Três proteínas estão intimamente envolvidas. A primeira, a α_2-antiplasmina (α_2-AP), é uma serpina (inibidora de serina protease) que é sintetizada no fígado e é eficaz na neutralização de qualquer plasmina livre circulante no sangue. Por outro lado, a ligação da plasmina com a fibrina (independentemente ou pelo t-PA) protege-a do ataque pela α_2-AP, o que apropriadamente restringe a atividade da plasmina ao local da lesão. A segunda proteína de controle é o PAI-1, uma serpina sintetizada pelas células endoteliais em resposta ao estímulo dado pela trombina, com especificidade pelo t-PA como seu substrato. O PAI-1 encontra-se em excesso no plasma comparado com o t-PA, inibindo efetivamente a conversão sistêmica de plasminogênio em plasmina pelo t-PA, a menos que (como ocorre com a α_2-AP e a plasmina) o t-PA possa "esconder-se" do PAI-1 ligando-se à fibrina. A terceira proteína de controle é o PAI-2, que age de modo semelhante ao PAI-1, porém específico para o u-PA. O fígado também é responsável pela eliminação de qualquer plasmina ativa livre circulante na corrente sanguínea, auxiliando a prevenir a fibrinólise sistêmica.

Estão disponíveis medidas terapêuticas designadas para induzir ou facilitar a fibrinólise para o alívio de determinados tipos de trombose, principalmente no infarto agudo do miocárdio. O uso desses agentes pode ser de valor também em casos nos quais haja potencial risco de morte, como embolia pulmonar, acidente vascular cerebral isquêmico ou trombose venosa profunda. Todos esses fármacos agem ativando a conversão de plasminogênio em plasmina com a subsequente fibrinólise. Uma das medicações é o ativador natural u-PA. O composto original é clivado duas vezes, primeiramente em u-PA de alto peso molecular e posteriormente em u-PA de baixo peso molecular. Assim como ocorre com a forma endógena, o u-PA de baixo peso molecular perde seu domínio de ligação para fibrina, tornando-o eficaz na ativação do plasminogênio circulante em plasmina. Em doses farmacológicas, essa atividade resulta em fibrinólise sistêmica.

O t-PA é produzido por técnica de DNA recombinante. Está disponível no mercado com o nome genérico de alteplase. Uma vez que é naturalmente mais específico para a fibrina do que as preparações à base de estreptoquinase ou de u-PA, o t-PA é o primeiro trombolítico recomendado pela American Heart Association no tratamento da trombose miocárdica.[19] Todavia, em doses farmacológicas, ele confere alguma conversão do plasminogênio circulante. Uma variante do t-PA com uma mutação por deleção está disponível com o nome genérico de reteplase. Ela possui atividade e efeitos colaterais similares aos do t-PA.

A estreptoquinase, uma exotoxina oriunda de determinados estreptococos β-hemolíticos, também age como ativador do plasminogênio. É diferente do t-PA e do u-PA, pois não é uma enzima e não promove clivagem proteolítica do plasminogênio em plasmina. Em vez disso, liga-se de modo não covalente ao plasminogênio e confere atividade proteolítica plasmina-símile ao complexo plasminogênio-estreptoquinase. Esse complexo cliva outras moléculas de plasminogênio, liberando plasmina livre. Uma vez que a estreptoquinase é uma proteína exógena produzida por bactérias, existe elevada incidência de efeitos adversos e de reações alérgicas com o uso dessa medicação. De modo semelhante ao u-PA, a estreptoquinase é eficiente na conversão do plasminogênio circulante em plasmina, promovendo fibrinólise sistêmica. No entanto, foi demonstrado que não há uma taxa maior de mortalidade com o uso desse produto do que com o t-PA quando utilizados para o tratamento do infarto agudo do miocárdio.[19]

Um fármaco similar, a anistreplase (complexo ativador plasminogênio-estreptoquinase anisoilado), é uma combinação de estreptoquinase com um plasminogênio acilado, formando um complexo inativo que se desacila espontaneamente no plasma. A forma desacetilada é idêntica ao complexo estreptoquinase-plasminogênio previamente descrito. A anistreplase tem a vantagem de que não parece ser inibida pelas serpinas endógenas por causa da presença do plasminogênio acilado, porém tem a desvantagem de ainda promover fibrinólise sistêmica.

Os vários ativadores do plasminogênio disponíveis tornaram possível o tratamento eficaz de redução da necrose isquêmica do miocárdio caso sejam administrados dentro de um período entre 30 a 60 minutos após o início da dor de peito.[19] Existe uma taxa de sucesso de 47% na trombólise caso os fármacos sejam administrados uma hora após o início dos sintomas. Os resultados são ruins caso a medicação seja administrada passadas três a seis horas.

Antifibrinolíticos

Em algumas circunstâncias é vantajoso limitar a atividade fibrinolítica (p.ex., após uma cirurgia em um paciente hemofílico com tendência a fazer hemorragia à medida que a ferida cicatriza). O fármaco utilizado para esse propósito é o ácido aminocaproico (algumas vezes referido como ácido ε-aminocaproico), o qual inibe competitivamente a ligação do plasminogênio e dos ativadores do plasminogênio à fibrina. O ácido aminocaproico é um análogo da lisina que se liga ao plasminogênio e à plasmina, limitando sua capacidade de adesão à fibrina. A dose usual de ácido aminocaproico é de 50 mg/kg a cada seis horas durante 10 dias. Em sua forma de comprimidos (500 mg), essa dosagem requer que um paciente adulto médio ingira aproximadamente sete comprimidos a cada seis horas. Dessa forma, a aderência ao tratamento pode ficar prejudicada. Está disponível uma forma em xarope concentrado para uso pediátrico (250 mg/mL), e a experiência com o uso do medicamento indica que os pacientes adultos geralmente toleram melhor a administração da forma líquida da medicação, principalmente após procedimentos cirúrgicos orais.

[iii]Nota da Revisão Científica: Eliminando ou "contornando" a necessidade desse fator. Daí a palavra "bypassing" na denominação desse complexo.

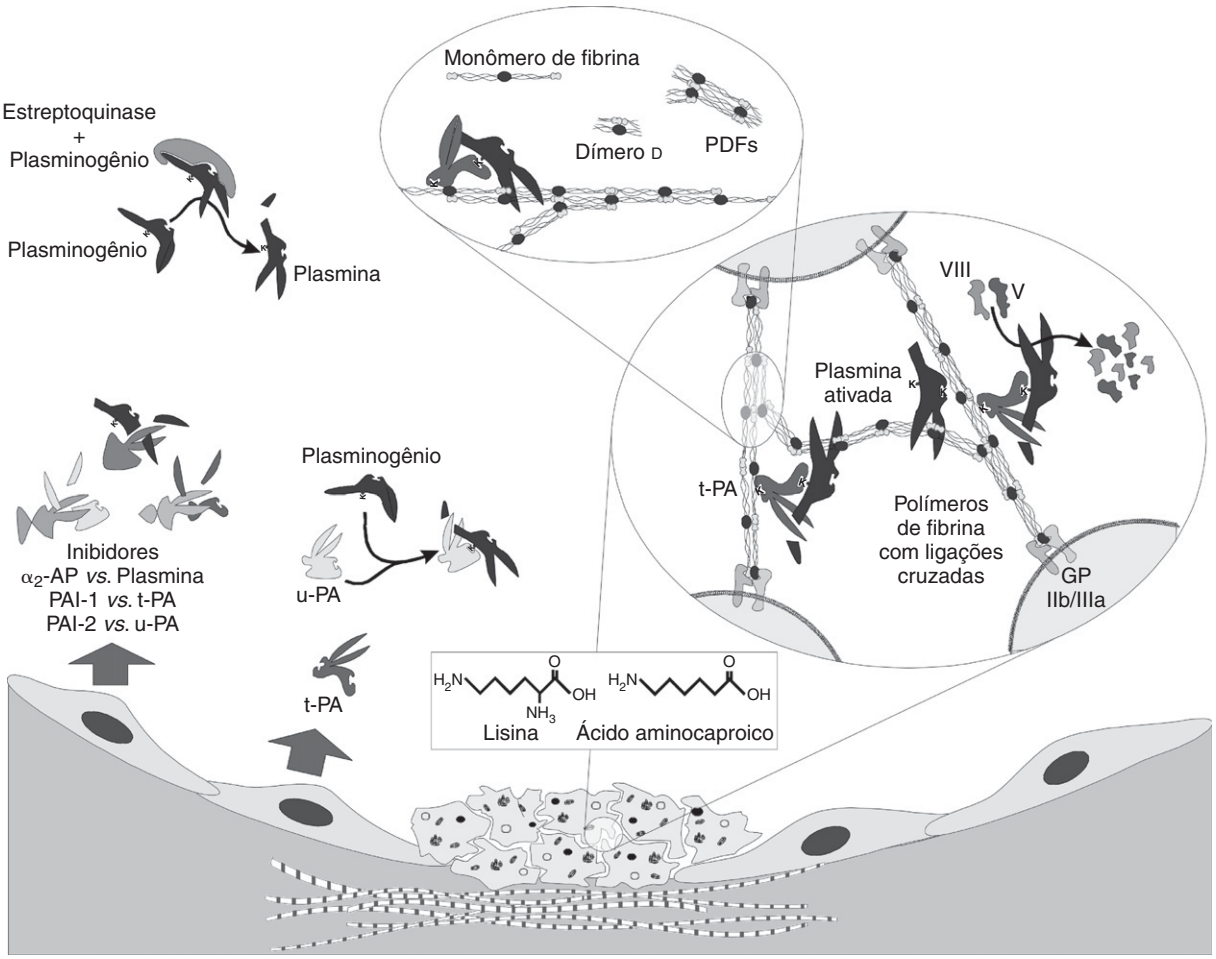


FIGURA **31-5** Fibrinólise. A formação de trombina faz com que as células endoteliais adjacentes liberem ativador tecidual de plasminogênio *(t-PA)* e ativador do plasminogênio tipo uroquinase *(u-PA)*. O t-PA adere-se a resíduos de lisina nas moléculas de fibrina e promove adsorção de plasminogênio sobre ele, também através da ligação com lisina. A ação proteolítica do t-PA converte o plasminogênio em plasmina no local da lesão, enquanto o u-PA o converte na circulação. A plasmina degrada os fatores V e VIII e promove clivagem proteolítica da fibrina. São liberados diversos produtos de degradação da fibrina *(PDF)*, incluindo o dímero D, formado a partir dos "terminais" de duas moléculas de fibrina ligados "no meio" de uma molécula de fibrina. O ácido aminocaproico interfere com a conversão do plasminogênio por ocupação de locais de ligação da lisina no t-PA e no plasminogênio, resultando em antifibrinólise. As células endoteliais também liberam diversos inibidores: inibidor do ativador do plasminogênio tipo 1 *(PAI-1)*, o qual destrói todo o t-PA livre circulante, e inibidor do ativador do plasminogênio tipo 2 *(PAI-2)*, que inibe o u-PA. Ambos limitam a ativação do plasminogênio principalmente no local do coágulo. Outra proteína, a α_2-antiplasmina (α_2-*AP*) circulante, neutraliza toda a plasmina livre na corrente sanguínea, restringindo também a atividade da plasmina no local da lesão. O t-PA exógeno age de modo similar ao t-PA endógeno. A estreptoquinase combina-se com o plasminogênio dando origem a um complexo que quebra outras moléculas de plasminogênio em plasmina livre circulante. Como resultado, é mais comum a fibrinólise sistêmica com esse fármaco. Não aparece na figura a formulação de estreptoquinase em associação com plasminogênio acilado exógeno, o qual espontaneamente sofre desacilação quando se mistura com o plasma, dando origem ao mesmo complexo estreptoquinase-plasminogênio. *GP*, Glicoproteína.

Os efeitos colaterais desse fármaco incluem trombose indesejada nos pacientes com tendência a desenvolver trombose venosa profunda e doença cardiovascular. Nesses pacientes é importante que, antes de utilizar o fármaco, sejam feitas cuidadosa avaliação e consulta ao médico assistente.

ANTICOAGULANTES

Embora seja muito pouco provável que o dentista prescreva um fármaco anticoagulante, é fundamental que ele esteja ciente de qualquer deficiência da hemostasia no paciente o qual está tratando, seja ela de origem patológica ou terapêutica. Tem aumentado muito a frequência com que os médicos têm prescrito anticoagulantes, e é muito comum que os dentistas encontrem em sua prática pacientes que fazem uso desses fármacos. Atualmente existem três classes de anticoagulantes em uso clínico: fármacos de ação direta, que são capazes de agir *in vitro* e *in vivo*; fármacos de ação indireta, os quais interferem com a síntese de proteínas do sistema de coagulação; e os inibidores plaquetários, dentre os quais existem três subclasses: os inibidores da COX, os antagonistas da GP IIb/IIIa e os antagonistas de receptores para ADP. Os dentistas devem estar familiarizados com as características farmacológicas de cada classe e compreender a conveniência de modificar esses efeitos, como isso pode ser feito e, sobretudo, quando atuar nesse sentido.

Anticoagulantes de Ação Direta: Heparinas

A heparina foi extraída pela primeira vez por McLean em 1916; trata-se de um potente anticoagulante de ação direta sistemicamente ativo. A heparina é um mucopolissacarídeo linear composto principalmente de unidades repetidas de D-glucosamina que fazem uma ligação 1,4 glicosídica com os ácidos D-glicurônico e L-idurônico. Esses resíduos dissacarídicos, os quais são parcialmente esterificados (≤40%) com ácido sulfúrico, fazem da heparina o ácido orgânico mais forte que ocorre normalmente no corpo humano. Cerca de 10

a 15 dessas cadeias, cada uma contendo 200 a 300 unidades monossacarídicas, estão ligadas a um núcleo proteico, dando origem ao proteoglicano final, que é a forma de armazenamento da heparina nos mastócitos. Uma vez que essas cadeias de polissacarídeos diferem em tamanho e as reações de sulfatação variam, a heparina endógena é uma mistura heterogênea de moléculas, com pesos moleculares que variam entre 4.000 e 40.000, nenhuma das quais foi completamente caracterizada. As preparações comerciais são feitas principalmente por técnicas de DNA recombinante. A Figura 31-6 mostra o esquema de uma entre as 40 a 50 sequências repetitivas encontradas em preparações comerciais, um segmento pentassacarídico da heparina o qual se acredita incluir um local de ligação, essencial para a sua atividade anticoagulante.

A heparina é produzida endogenamente em mastócitos, nos quais é armazenada em uma forma macromolecular complexada com a histamina. A heparina e a histamina são liberadas simultaneamente, dando um exemplo fisiológico de uma combinação fixa de fármacos, cujo significado ainda não está completamente compreendido. Muitos pesquisadores tentaram explicar a manutenção *in vivo* da fluidez sanguínea pela presença de heparina no plasma. Historicamente essas tentativas foram frustradas por limitações metodológicas e pela forte tendência da heparina em ligar-se a outras proteínas. Uma característica importante das ações da heparina, que é obscurecida por um foco maior nas concentrações plasmáticas de heparina, é o fato de que o epitélio vascular é capaz de concentrar heparina contra gradiente de 100:1. Foi proposto que os mucopolissacarídeos heparina-símiles adsorvidos (denominados *heparans*) são os principais responsáveis pela forte carga eletronegativa normalmente mantida pelo epitélio vascular. Essa propriedade é utilizada na produção de dispositivo protéticos como válvulas cardíacas, nas quais a heparina ionizável é incorporada à superfície plástica a fim de inibir a geração de trombos.

Mecanismo de ação

A heparina interfere com a coagulação sanguínea de diversos modos. A heparina age ligando-se fortemente à ATIII (inibidor de protease plasmático), causando uma mudança conformacional no inibidor, que expõe seu local ativo e acelera sua atividade em 1.000 vezes. A ATIII é um inibidor de serina protease "suicida" o qual se liga covalentemente a diversas serina proteases (fatores IXa, Xa e XIIa), resultando na inativação permanente da protease e da proteína ATIII. Com isso, não ocorre a conversão da protrombina em trombina mediada pelo fator Xa e, uma vez que não há trombina disponível, os fatores V, VIII e XIII deixam de ser ativados. A heparina em sua forma verdadeiramente ativa não é destruída nesse processo. O complexo heparina-ATIII se dissocia com a ligação de uma protease à ATIII, liberando a heparina intacta para que possa ligar-se a outra molécula de ATIII.

Em concentrações mais elevadas, o complexo heparina-ATIII liga-se à própria trombina (também uma serina protease) e a inibe, bloqueando sua ação proteolítica sobre o fibrinogênio. Tal fato ocorre quando o dímero heparina-ATIII forma um complexo ternário com a trombina, por ligação da heparina a um local da trombina e ligação da ATIII ao local ativo no outro lado da molécula. Esses dois locais são distantes um do outro e apenas as estruturas de alto peso molecular da heparina são capazes de produzir esse efeito. Moléculas que contêm menos de 18 monossacarídeos são incapazes de atingir o outro local da molécula da proteína de modo a permitir que a ATIII se ligue e iniba a trombina.

Os efeitos da heparina sobre as plaquetas são igualmente complexos. A ativação plaquetária é geralmente reduzida em parte, pois a trombina não é formada ou permanece inativa. O problema é que a heparina pode também algumas vezes induzir uma agregação plaquetária transitória, anômala e independente de outros agentes agregantes e trombocitopenia importante em 1% a 5% dos pacientes. Descrevem-se duas variedades de trombocitopenia induzida pela heparina (TIH): um processo não imune relativamente benigno e um processo imune. Esse último, também conhecido como tipo II, pode ser fatal em 30% dos casos. Acredita-se que a formação de um complexo da heparina com o fator 4 plaquetário resulta na produção de anticorpos com subsequente ativação das plaquetas. Nessa síndrome, a maior dificuldade não é o sangramento, mas sim o risco de trombose à distância. À medida que as plaquetas se tornam ativadas elas formam trombos, os quais são responsáveis por grande parte da apresentação clínica do evento. À medida que as plaquetas são consumidas, ocorrem trombocitopenia e hemorragia. Os pacientes com história de TIH têm probabilidade muito maior de apresentar novamente esse problema, como seria de se esperar com qualquer fenômeno imunológico.[17]

A heparina também exibe capacidade de promover depuração de lipídios da corrente sanguínea. Nesse efeito, ela libera e estabiliza a lipoproteína lipase, a qual hidrolisa os triglicerídeos dos quilomícrons e as lipoproteínas de muito baixa densidade em ácidos graxos livres, que podem ser rapidamente absorvidos pelas células nos tecidos. Esse efeito ocorre em concentrações fisiológicas baixas no sangue e foi demonstrado que todas as moléculas de heparina são capazes de ativar a lipoproteína lipase. Como as propriedades anticoagulantes e a ação hipolipidemiante da heparina dependem da presença de ATIII no plasma, a heparina não pode agir como anticoagulante em um sistema composto apenas de fatores de coagulação, e não pode exercer sua função de depurador de lipídios na ausência do cofator.

Heparinas de baixo peso molecular

Muitas pesquisas tiveram como foco o uso das frações de heparina de baixo peso molecular (HBPM) para a prevenção de trombose.[13] A heparina não fracionada consiste na combinação heterogênea de mucopolissacarídeos sulfatados de diversos tamanhos. Uma vez que apenas as heparinas de alto peso molecular (heparinas com ≥18 sequências sacarídicas específicas) são capazes de ligar-se à trombina e inativá-la, as atenções se voltaram para as HBPMs. Elas são inibidores fracos da trombina, mas mantêm a capacidade de catalisar a ATIII para inibir outras serina proteases, mais notadamente o fator Xa. Como resultado, apresentam pelo menos algumas vantagens no sentido de que elas exercem atividade antitrombótica sem destruir completamente a atividade coagulante da trombina sobre os fatores V, VIII, XII e XIII. Um dos problemas das HBPMs é que todas são preparadas através do fracionamento da heparina, e diferentes métodos geram diferentes graus de atividade anticoagulante e antitrombótica. A enoxaparina e a dalteparina são atualmente as medicações mais frequentemente utilizadas nessa classe; o fármaco escolhido pelo médico dependerá do grau de anticoagulação desejado para o paciente.

O fondaparinux, um pentassacarídeo sintético similar às HBPMs, foi introduzido no mercado. Este fármaco é um inibidor seletivo do fator Xa, e estudos mostram que é mais eficaz que a enoxaparina na prevenção da trombose venosa profunda após cirurgia de quadril e de joelho.[11] É provável que sejam desenvolvidos produtos mais específicos que mimetizem os efeitos básicos da heparina.

Absorção, destino e excreção

Todas as formas de heparina disponíveis devem ser administradas por via parenteral, pois são altamente carregadas e rapidamente

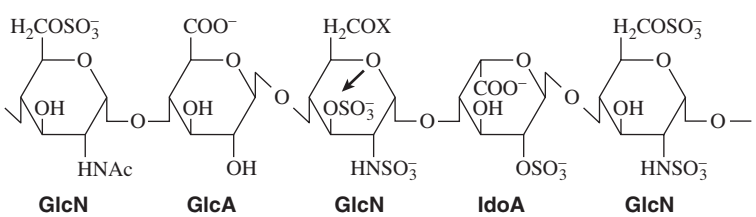


FIGURA **31-6** Sequência pentassacarídica da heparina. Essa sequência, exclusiva no que tange à sua alta afinidade pela antitrombina III (local de ligação indicado pela *seta*), também reflete a estrutura geral da heparina: unidades repetidas de glicosamina com substituições sulfato (*GlcN*), de resíduos de ácido glicurônico (*GlcA*) e de ácido idurônico (*IdoA*). *Ac*, grupo acetil; X, H ou SO_3^-.

hidrolisadas no trato gastrointestinal. A heparina não fracionada é geralmente infundida por via intravenosa, mas pode ser administrada por via subcutânea profunda ou por injeção em forma de depósito em tecido gorduroso. Não deve ser injetado por via intramuscular devido ao risco de hematoma muscular profundo. A heparina possui meia-vida biológica dose-dependente de cerca de uma a cinco horas quando administrada por via intravenosa, e é eliminada principammente pelo fígado. Duas desvantagens distintas das HBPMs são o fato de serem geralmente administradas por via subcutânea e seus efeitos serem prolongados em comparação com a heparina não fracionada, pois são menos prontamente neutralizados pelo fator 4 plaquetário (anti-heparina plaquetária), o que permite a administração de uma ou duas doses ao dia. As HBPMs provocam maior liberação de t-PA e têm menor capacidade de ativação da lipoproteína lipase do que a heparina não fracionada.

A atividade da heparina é mais bem monitorada pelo tempo de trombosplatina parcial ou pelo TTPa, ambos os quais medem os efeitos do fármaco sobre a via intrínseca e são sensíveis a baixas doses de heparina. O tempo de tromboplastina parcial é muito menos sensível (e, via de regra, completamente normal) com as HBPMs. As doses padronizadas de HBPM proporcionam um efeito anticoagulante muito mais consistente, reduzindo a necessidade de monitoração. O tempo de protrombina (TP), rotineiramente utilizado para monitorar anticoagulantes orais (de ação indireta), é também de pouco valor, pois não responde à inibição da parte da cascata da coagulação catalizada pela trombina e a heparina é diluída no procedimento.

Antídotos

A ação da heparina pode ser rapidamente interrompida com a injeção intravenosa de compostos com alta carga positiva, como o sulfato de protamina, o corante azul de toluidina ou o brometo de hexadimetrina. Todavia, apenas a protamina é atualmente recomendada para esse propósito. A protamina é um composto altamente básico que se combina com a heparina na forma de um par iônico, originando um complexo estável incapaz de ligar-se à ATII. Uma vez que a própria protamina pode ter efeitos anticoagulantes (antitromboplásticos), deve ser dada apenas uma quantidade suficiente do fármaco para neutralizar a heparina (aproximadamente 1 mg de protamina/100 U de heparina não fracionada). O fármaco deve ser administrado lentamente por via intravenosa (5 mg/min) para evitar depressão miocárdica e da musculatura lisa vascular. Após administração da protamina é frequente observar-se anticoagulação de rebote devido à depuração mais rápida da protamina em comparação com a da heparina.

Outros Anticoagulantes de Ação Direta

Inibidores diretos da trombina

Há muito tempo sabe-se que as sanguessugas secretam um potente anticoagulante em sua saliva. Em muitos centros ainda são utilizadas sanguessugas medicinais (*Hirudo medicinalis*) como auxílio a pacientes no combate de eventos tromboembólicos. O composto ativo foi isolado e identificado como hirudina, uma cadeia polipeptídica que contém 65 aminoácidos que é um inibidor direto específico da trombina. Ele age através de ligação estequiométrica com a trombina em dois locais, o local de ligação com o fibrinogênio e o local protease ativo. É o anticoagulante de ocorrência natural mais potente que se conhece.

A hirudina possui muitas vantagens sobre a heparina. Como um inibidor direto da trombina, ela é capaz de inibir a trombina aderida ao coágulo, a qual o complexo heparina-ATIII não consegue atingir. Como seria esperado com um inibidor direto, também causa hemorragias mais graves. A lepirudina, um análogo recombinante, foi aprovada para o tratamento da trombose associada à TIH. Uma vez que 50% dos pacientes desenvolvem anticorpos IgG contra a hirudina, o TTPa deve ser monitorado rigorosamente.

Talvez o inibidor direto da trombina mais amplamente utilizado seja a bivalirudina, um análogo semissintético da hirudina, que consiste em 20 aminoácidos. Ela compete pelo local de ligação do fibrinogênio e pelo local proteolítico, interrompendo de forma eficaz toda a clivagem do fibrinogênio em fibrina. A bivalirudina difere da hirudina na medida em que gera inativação apenas transitória do local protease da trombina, pois a própria trombina age lentamente sobre a bivalirudina clivando-a e, quando ocorre a quebra, ela se destaca da molécula da trombina, permitindo que o fibrinogênio se ligue. Esse resultado faz com que ela tenha uma meia-vida relativamente curta (cerca de uma a duas horas), mas isso é vantajoso pois ela pode ser infundida para prevenir a trombose previamente a cirurgias cardíacas e suspensa logo antes da mesma para permitir coagulação plena de modo programável. Demonstrou-se mais recentemente que a bivalirudina previne a formação de coágulos melhor que a heparina em pacientes submetidos à angioplastia.[28] O fármaco é eliminado principalmente via proteólise intravascular e por eliminação renal; sua meia-vida clínica em pacientes com insuficiência renal moderada a grave torna-se significativamente mais prolongada.

Foram desenvolvidos diversos inibidores da trombina de baixo peso molecular. Eles ligam-se ao local protease ativo da trombina, inibindo sua ação. O argatrobana é o único fármaco dessa classe atualmente aprovado. O argatrobana tem sido associado a uma maior taxa de mortalidade quando utilizado no tratamento de pacientes com TIH tipo II.

Agentes diversos

O danaparoide age de modo semelhante à heparina, embora seja composto por uma mistura de glicosaminoglicanos, incluindo o heparan sulfato, o dermatan sulfato e o sulfato de condroitina. Ele age principalmente pela ligação com a ATIII para diminuir a atividade do fator Xa e tem sido utilizado no tratamento de TIH tipo II.

A aprotinina é um inibidor de protease de amplo espectro; ela bloqueia seletivamente a ativação do principal receptor da trombina, o PAR-1. Conforme discutido anteriormente, esse receptor da plaqueta é ativado pela trombina, clivando uma porção e desse modo permitindo que a "nova" extremidade amino-terminal autoestimule a transdução do sinal. A aprotinina bloqueia essa clivagem proteolítica, inibindo a ativação do receptor pela trombina. Ela não interrompe a ativação plaquetária induzida por ADP, colágeno ou epinefrina, pois os receptores para esses ligantes não requerem clivagem proteolítica e ela não inibe por completo a formação do coágulo. Esse fármaco é frequentemente utilizado durante cirurgias que requerem circulação extracorpórea, pois auxilia a impedir que as plaquetas formem trombos sob a influência da trombina liberada pelas plaquetas em trânsito no circuito.[23]

Anticoagulantes de Ação Indireta: Cumarínicos-Indandionas

A descoberta do efeito depressor da protrombina pelo trevo-cheiroso apodrecido, feita por Roderick em 1929, levou ao isolamento e à síntese do dicumarol (bis-hidroxicumarina) por Campbel e Link na década de 1940. Esses avanços introduziram uma nova era da terapia com anticoagulantes orais, os quais são relativamente menos dispendiosos e podem ser autoadministrados. Desde então foram introduzidos outros compostos cumarínicos, bem como fármacos de um grupo relacionado, as indandionas. Uma vez que há pouca diferença qualitativa na ação de quaisquer desses agentes, eles serão mencionados nesse capítulo como um grupo único, os cumarínicos-indandionas. Todavia, as indandionas são, em geral, mais tóxicas.

Mecanismo de ação

Os anticoagulantes de ação indireta agem através da inibição competitiva da vitamina K epóxido redutase, uma enzima essencial para a síntese de muitos fatores de coagulação pelo fígado. (A similaridade estrutural entre esses fármacos e a vitamina K é mostrada na Fig. 31-7.) A vitamina K serve como um cofator com o oxigênio e o dióxido de carbono na γ-carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico de diversas proteínas, incluindo os fatores de coagulação II, VII, IX e X e as proteínas C e S. As estruturas de ácido carboxiglutâmico formadas são capazes de quelar Ca^{2+}, o que promove alteração conformacional e eversão dos domínios hidrofóbicos, permitindo que os fatores se estabeleçam nas membranas das plaquetas ou das células endoteliais e se liguem aos cofatores. A vitamina K é oxidada no processo de carboxilação e deve ser reduzida enzimaticamente para retomar sua atividade

como cofator. Os cumarínicos-indandionas inibem esta redução (Fig. 31-8).

O indicador mais sensível da deficiência da vitamina K ou da anticoagulação com o dicumarol é a depressão do fator VII. A protrombina (fator II) é o mais resistente dos fatores acometidos. Essa aparente ordem de sensibilidade é reflexo da meia-vida plasmática dos fatores de coagulação. O fator VII é deprimido em primeiro lugar porque possui uma meia-vida de quatro a oito horas. A protrombina, cuja meia vida varia entre dois etrês dias, é a última a diminuir.

Devido à relação próxima entre a deficiência da vitamina K e hemorragia espontânea em pacientes e animais sob tratamento com fármacos cumarínicos-indandionas, em geral assume-se que exista uma relação causal direta entre defeito da coagulação e hemorragia. No entanto, tal fato nunca foi comprovado, e existe motivo para duvidar-se que a incoagulabilidade do sangue por si só seja suficiente para causar sangramento espontâneo pelos vasos. A vitamina K pode ter funções fisiológicas ainda não completamente compreendidas, incluindo um papel importante na carboxilação de proteínas ósseas necessárias para a ligação do Ca^{2+}.

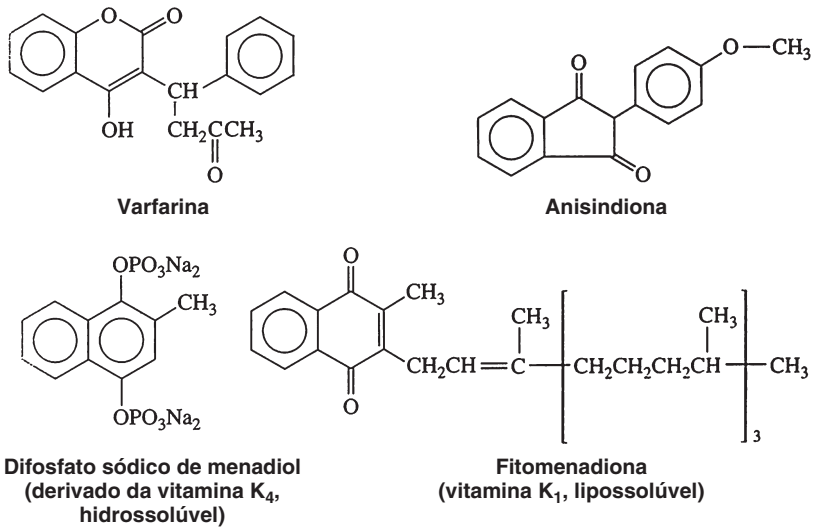


FIGURA **31-7** Fórmulas estruturais de alguns anticoagulantes de ação indireta e de análogos da vitamina K.

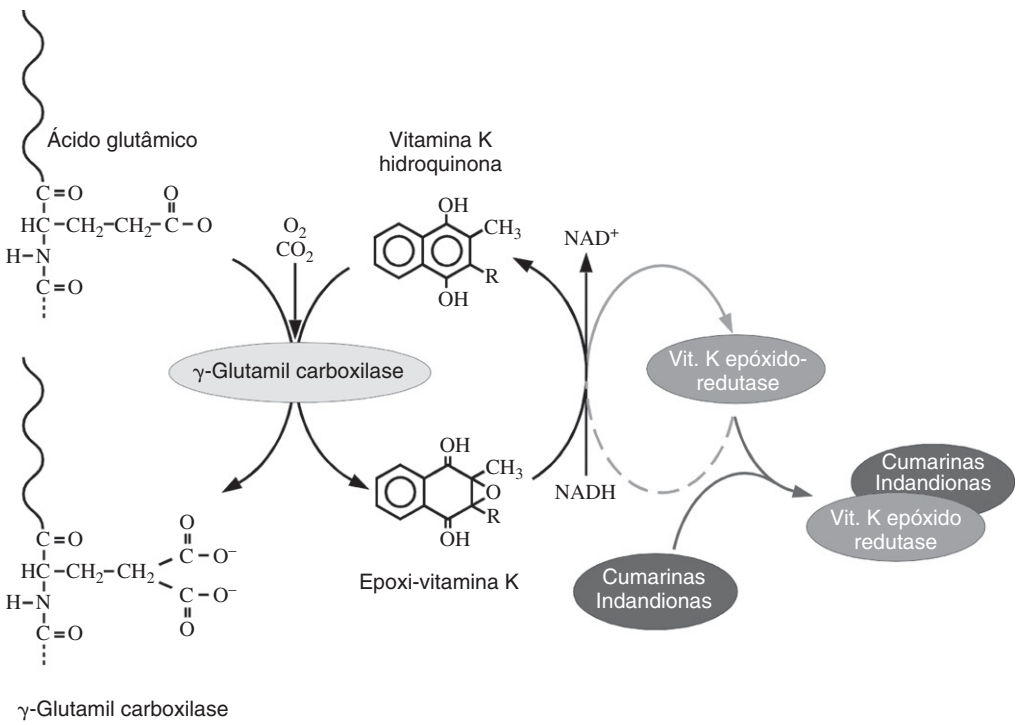


FIGURA **31-8** Inibição da síntese de fatores de coagulação dependentes da vitamina K pelos anticoagulantes cumarínicos-indandionas. Na modificação pós-translacional final da protrombina (fator II), dos fatores VII, IX, X, da proteína C e da proteína S, a vitamina K é oxidada em sua forma epóxido no processo de carboxilação dos resíduos de ácido glutâmico na região aminoterminal de cada proteína. Os grupamentos de ácido γ-carboxiglutâmico resultantes servem para quelar íons Ca^{2+} e sofrem alteração conformacional de modo a expor um domínio hidrofóbico que se localiza nas membranas fosfolipídicas, ancorando os fatores para a hemostasia normal. Os anticoagulantes de ação indireta previnem a restauração da vitamina K através de inibição competitiva da vitamina K epóxido redutase, enzima responsável pela redução do epóxido de vitamina K pelo nicotinamida adenina dinucleotídeo reduzido (*NADH*). *R*, Cadeia lateral hidrocarboneto da vitamina K.

Efeitos adversos

Os anticoagulantes indiretos produzem reações adversas notórias na presença de determinados fármacos e condições médicas. Esses efeitos surgem mais frequentemente da interferência com a absorção ou o metabolismo da vitamina K, da competição pelos locais proteicos de ligação a fármacos ou da competição ou ativação de enzimas hepáticas microssômicas responsáveis pela biotransformação. O efeito tóxico mais importante dos cumarínicos-indandionas é a hemorragia.

Qualquer mudança na absorção ou na disponibilidade da vitamina K pelo intestino afeta o equilíbrio entre o anticoagulante e a vitamina K no fígado e reflete-se no TP. Uma redução na captação de vitamina K pode ser devida a doenças como o espru (estase biliar com concomitante perda dos sais biliares emulsificantes de gordura) ou pelo uso de óleo mineral como laxante. Nos pacientes que apresentam quantidades mínimas de vitamina K na dieta, pode refletir uma depressão na síntese bacteriana de vitamina K no intestino resultante da administração de uma ampla variedade de agentes antimicrobianos. Grande atenção tem se voltado nos últimos anos para os efeitos dos contraceptivos orais sobre o mecanismo da coagulação sanguínea. Neste contexto, os estrógenos orais (p. ex., os utilizados nas preparações contraceptivas) aumentam de modo significativo a absorção da vitamina K_1 em modelos animais.[21]

Os compostos cumarínicos circulam altamente ligados a proteínas plasmáticas (a ligação da varfarina é cerca de 99%). Essa associação cria uma enorme reserva de fármaco na corrente sanguínea, da qual um deslocamento muito pequeno poderia facilmente duplicar a concentração de fármaco ativo. Muitos compostos não relacionados que também circulam altamente ligados a proteínas podem teoricamente competir com os cumarínicos por essa ligação com a proteína e potenciar sua ação. Exemplos de fármacos capazes de competir com os anticoagulantes de ação indireta pelos locais de ligação com a albumina são alguns fármacos antiinflamatórios; o agente antiepiléptico fenitoína; e o clofibrato, um fármaco capaz de reduzir o teor de colesterol no sangue. Sugere-se que parte da potencialização do dicumarol pelos salicilatos pode resultar também desse tipo de mecanismo.

Apenas quantidades mínimas (aproximadamente 1%) dos anticoagulantes cumarínicos são eliminadas na forma inalterada; a biotransformação hepática é a principal via de eliminação. A varfarina é uma mistura racêmica de um enantiômero R e um enantiômero S. O enantiômero R, um anticoagulante pouco potente, é metabolizado principalmente pelo CYP1A2; o CYP2C19 e o CYP3A4 são vias de menor importância. O enantiômero S, um anticoagulante potente, é metabolizado pelo CYP2C9. Fármacos que inibem ou induzem essas diversas enzimas microssômicas hepáticas podem afetar a resposta do paciente à varfarina. Determinados agentes, em particular a rifampicina, a fenitoína e os barbitúricos (incluindo o fenobarbital, que é apenas parcialmente metabolizado), são capazes de induzir as enzimas microssômicas hepáticas, o que tende a reduzir a concentração plasmática dos compostos cumarínicos. A indução das enzimas microssômicas hepáticas pode também ocorrer com o hidrato de cloral, o etanol e outros fármacos. Em alguns casos pode ser demonstrada uma sensibilização reversa, na qual os compostos cumarínicos potencializam esses outros fármacos, inibindo seu metabolismo por competição pelas enzimas microssômicas ou, de modo mais importante, são potencializados, levando a um acúmulo de anticoagulante e hemorragia generalizada. As interações medicamentosas que envolvem a varfarina são listadas no Quadro 31-2.

Muitas outras interações farmacológicas que dizem respeito aos anticoagulantes orais não envolvem a absorção da vitamina K, o deslocamento da proteína transportadora ou a biotransformação. A aspirina, o ibuprofeno e o clopidogrel são representantes dos fármacos que inibem a função plaquetária. Quando administrados juntamente com a varfarina, sua influência sobre a cascata da coagulação pode redundar em hemorragia não controlada. Por fim, existem muitas interações ainda não explicadas, como aos efeitos hemorrágicos letais da adrenocorticotrofina, da reserpina e de diversas situações de estresse.

Antídotos

Exceto em situações nas quais uma emergência demanda a reposição de sangue total ou de plasma, o antídoto usual para a toxicidade por cumarínicos-indandiona é a vitamina K administrada em concentrações elevadas por via parenteral. Uma vez que os cumarínicos-indandionas inibem a reciclagem da vitamina K, a simples administração de quantidades adicionais de vitamina K "fresca" torna desnecessária a reciclagem imediata da forma epóxido. Essa terapia depende da síntese temporal de fatores de coagulação, e não se deve esperar que ocorra encurtamento do TP dentro de algumas horas. Dos dois maiores congêneres, a vitamina K_1 (fitonadiona lipossolúvel de ocorrência natural) e a vitamina K_4 (na forma de sais de menadiol hidrossolúveis), o fármaco mais eficiente é a vitamina K_1. A vitamina K_1 natural não é solúvel em água, mas atualmente encontra-se disponível na forma solubilizada (com um derivado ácido graxo polioxietilado), reduzindo o risco de se injetar uma emulsão por via endovenosa e o atraso da administração oral. A administração subcutânea ou intramuscular garante uma melhora clara na coagulação em uma a três horas, mas a hemostasia normal pode não ser atingida antes de 24 horas.

De modo similar, observa-se pequena correção de um TP anticoagulado caso os pacientes ingiram quantidades significativas de vitamina K na dieta. Fígado, brócolis, couve de Bruxelas, espinafre, acelga, couve e outros vegetais de folhas verdes ricos em vitamina K podem adicionar quantidade da vitamina o suficiente para alterar o perfil de anticoagulação do paciente em poucas horas após a ingestão. Essa técnica é frequentemente utilizada pelas clínicas de anticoagulação para realizar um "ajuste fino" do paciente antes da cirurgia ondontológica caso eles estejam próximos, mas não ainda dentro de seu alvo da relação normalizada internacional (RNI) do TP.

Anticoagulantes: Características Farmacológicas Gerais e Usos Terapêuticos

Os principais efeitos farmacológicos dos anticoagulantes de ação indireta e de ação direta interferem em algum passo no processo de coagulação do sangue. Além disso, nem os anticoagulantes de ação direta nem os de ação indireta possuem efeitos marcantes sobre os sistemas cardiovascular, respiratório ou outros, exceto no caso dos agentes cumarínicos através da competição com outros fármacos pelos sítios de ligação de proteínas e com as enzimas metabolizadoras de fármacos.

Existem muitas indicações médicas para uso dos anticoagulantes, incluindo infarto do miocárdio, trombose cerebrovascular, embolismo pulmonar, trombose venosa, doença cardíaca reumática, válvulas mecânicas cardíacas e diálise renal. O comprometimento cardiovascular, como na fibrilação atrial ou na insuficiência cardíaca congestiva, provoca redução no fluxo sanguíneo e apresenta maior risco de trombose nas áreas de estase. Placas ateroscleróticas, em especial em pacientes hipertensos, são um risco para a formação de lesões da camada íntima ("*intimal tears*"), resultando em formação de trombos. A heparina e os anticoagulantes orais são úteis na prevenção e no tratamento desses distúrbios. A heparina, embora seja de custo mais elevado e requeira administração parenteral, age imediatamente e é mais eficaz do que os cumarínicos-indandionas na trombose arterial. Os anticoagulantes orais, mais comumente a varfarina, são menos dispendiosos, de mais fácil administração e são uma forma de terapia de manutenção de mais fácil controle. Tornou-se um consenso geral ver pacientes tratados com anticoagulantes orais por períodos prolongados por diversos motivos. Os dentistas devem ser capazes de lidar apropriadamente com esses pacientes sem causar dano indevido por sangramento excessivo ou pelo risco de trombose.

INIBIDORES PLAQUETÁRIOS

Conforme discutido no Capítulo 21, os fármacos que interferem na função plaquetária têm sido cada vez mais recomendados para a profilaxia de trombose venosa e arterial. Nos últimos anos foram desenvolvidos e postos no mercado muitos agentes diferentes. Esses fármacos podem ser divididos essencialmente em três grupos: os inibidores da COX, os inibidores de receptores de ADP

QUADRO **31-2**

Interações Farmacológicas Que Envolvem Derivados Cumarínicos-Indandionas

Fármacos Que Podem Aumentar a Resposta dos Derivados Cumarínicos-Indandionas

Paracetamol	Diflunisal	Cetoprofeno	Estreptoquinase
Álcool (intoxicação aguda)	Dissulfiram*	Lovastatina	Sulfimpirazona
Alopurinol	Eritromicina	Meclofenamato	Sulfonamidas
Ácido aminossalicílico	Ácido etacrínico	Ácido mefenâmico	Sulindaco
Amiodarona[i]	Fenofibrato	Metiltiouracila	Tamoxifeno
Esteroides anabolizantes	Fenoprofeno	Metronidazol*	Tetraciclinas
Azitromicina	Fluoroquinolonas	Miconazol	Tiazídicos
Capecitabina	Fluoxetina	Ácido nalidíxico	Fármacos tireoidianos
Cefixima	Flutamida	Neomicina (oral)	Tramadol
Celecoxibe	Fluvastatina	Pentoxifilina	Antidepressivos tricíclicos
Hidrato de cloral	Fluvoxamina	Fenilbutazona*	Uroquinase (u-PA)*
Cloranfenicol	Genfibrozila	Propafenona	Vitamina E
Cimetidina	Glucagon	Propoxifeno	Zafirlucaste
Clofibrato	Ibuprofeno	Propiltiouracila	Zileutona
Cotrimoxazol[i]	Indometacina	Quinidina	
Danazol	Vacina para vírus influenza	Salicilatos*	
Diazóxido	Isoniazida	Sertralina	

Suplementos Dietéticos ou Fitoterápicos Que Podem Aumentar a Resposta aos Derivados Cumarínicos-Indandionas

Agrimônia	Bromelinas	Ginseng (*Panax*)	Quássia
Alfafa	Buchu	Castanha da Índia	Trevo vermelho
Gel de aloe	Cápsico	Rábano silvestre	Senega
Angélica (Dong Quai)	Cassia	Nicotinato de inositol	Trevo de cheiro
Erva-doce	Aipo	Alcaçuz	Aspérula odorífera
Arnica	Camomila (Alemã/Romana)	Rainha do prado	Tamarindo
Assa-fétida	Cravo da Índia	Urtiga	Feijão tonka
Choupo	Dente de leão	Cebola	Cenoura silvestre
Cohosh-preto[i]	Feno grego	Salsa	Alface silvestre
"Black haw" (*Viburnum prunifolium*)	Margaridinha	Flor de maracujá	Salgueiro
	Alho	Pau d'arco	Gualtéria
Bodelha (*Fucus*)	Salsaparrilha alemã	Policosanol	
Feijão trevo	Gengibre	Álamo	
Boldo	*Ginkgo biloba*	Freicho espinhoso (do norte)	

Fármacos Que Podem Reduzir a Resposta aos Derivados Cumarínicos-Indandionas

Álcool (alcoolismo crônico)*	Corticosteroides	Metaqualona	Espironolactona
Aminoglutetimida	Corticotrofina	Nafcilina	Trazodona
Atorvastatina	Etclorvinol	Contraceptivos orais com estrogênios*	Sucralfato
Barbitúricos*	Glutetimida		Vitamina K
Carbamazepina	Griseofulvina	Raloxifeno	
Clozapina	Mercaptopurina	Rifampicina	

Suplementos Dietéticos ou Fitoterápicos Que Podem Reduzir a Resposta aos Derivados Cumarínicos-Indandionas

Agrimônia	Framboesa de chão	Erva de São João
Coenzima Q10 (ubidecarenona)	Visco	Milefólio

Dados do American Hospital Formulary Service Drug Information, Bethesda, MD, 2002, American Society of Health-System Pharmacists.
[i]Se possível, o uso concomitante deve ser evitado.
[i]Nota da Revisão Científica: "Cotrimoxazol" é denominação usual (porém não registrada na lista DCB da ANVISA) para a associação sulfametoxazol-trimetoprima.

e os inibidores da GP IIb/IIIa. Cada um tem características peculiares no controle da trombose e é provável que o dentista encontre pacientes que façam uso de uma ou mais dessas medicações.

Inibidores da Ciclo-oxigenase

A aspirina (ácido acetilsalicílico) é o protótipo e o mais comumente reconhecido inibidor da COX. De baixo custo e fácil obtenção, ela é prescrita em doses de 81 a 325 mg/dia para reduzir o risco de infarto do miocárdio, particularmente em homens com história de angina instável ou em qualquer paciente com risco de infarto do miocárdio, acidente vascular cerebral isquêmico ou ambos. O efeito anti-hemostático da aspirina é atribuído à acetilação irreversível da isoenzima COX-1. (A isoenzima COX-2 também é inibida, mas está envolvida nas vias da inflamação e da dor; a aspirina é um inibidor mais potente da COX-1 do que da COX-2, o que explica sua capacidade de promover atividade antitrombótica em doses muito mais baixas do que as necessárias para o controle da dor.) A COX-1 é necessária para a síntese plaquetária de TXA_2 a partir do ácido araquidônico. O bloqueio dessa via resulta em redução da liberação do ADP pela plaqueta e inibição da agregação. Uma vez que as plaquetas são incapazes de sintetizar nova COX, a inibição pela aspirina persiste por toda a vida da plaqueta. O efeito aparentemente fortuito sobre a TXA_2 pode ser teoricamente contrabalançado por uma inibição similar

da síntese de prostaciclina no endotélio vascular, o que poderia facilitar a atividade trombótica. Todavia, a natureza não reversível dessa inibição e a relativa insensibilidade à aspirina da síntese de prostaciclina dependente da COX-2 afastam essa hipótese.

Quando a terapia com a aspirina é utilizada em conjunto com a terapia trombolítica após o infarto agudo do miocárdio, há uma redução significativa nas taxas de mortalidade e na incidência de complicações maiores.[29] Demonstrou-se que o ibuprofeno previne a inibição plaquetária gerada pela aspirina. Em um estudo, a aspirina foi administrada duas horas antes ou duas horas após paracetamol, ibuprofeno ou diclofenaco. Quando o ibuprofeno foi administrado antes da aspirina, foi observada redução de 54% no efeito da TXB_2 (um metabólito estável da TXA_2). Não foram observadas alterações em todos os outros ramos do estudo.[8]

Inibidores de Receptores da Adenosina Difosfato

Conforme descrito previamente, o ADP liga-se aos seus próprios receptores proteicos $P2Y_1$ e $P2Y_{12}$, o que resulta em agregação máxima das plaquetas entre si. A ticlopidina e o clopidogrel (compostos tienopiridínicos) são duas medicações atualmente disponíveis que inibem irreversivelmente o receptor $P2Y_{12}$, aparentemente através de uma ligação covalente. A ticlopidina é mais tóxica e administrada com menos frequência, fazendo do clopidogrel o favorito dessa classe de fármacos. Ambos são inativos até serem metabolizados no fígado em suas formas ativas. Em razão de sua ligação exclusiva ao receptor $P2Y_{12}$, os efeitos do ADP mediados pelo receptor $P2Y_1$ não são afetados. Com isso as plaquetas sofrem alteração conformacional e agregação transitória, mas a manutenção da agregação e a potencialização da secreção dos grânulos são inibidas. Clinicamente há a probabilidade de esses pacientes apresentarem hemorragias prolongadas como resultado do efeito desses agentes. Não existem fármacos para reverter os efeitos desses compostos. Uma vez que a inibição perdura por toda a vida da plaqueta, pode ser necessário interromper a terapia antiplaquetária por três a sete dias antes da cirurgia invasiva para que seja produzida uma quantidade suficiente de plaquetas não afetadas.[15]

O prasugrel, um novo fármaco tienopiridínico, está em fase final de aprovação pela U.S. Food and Drug Administration, mas sua entrada no mercado tem sido postergada inúmeras vezes. É farmacologicamente semelhante ao clopidogrel. Outro fármaco, o cangrelor, é um fármaco não tienopiridínico que inibe o receptor $P2Y_{12}$ de modo similar às tienopiridinas, mas apresenta uma meia-vida muito mais curta. Em teoria, esse fármaco teria utilidade particularmente importante em ambiente hospitalar, quando se deseja um controle mais preciso sobre a agregação plaquetária.

Inibidores de Receptores da Glicoproteína IIb/IIIa

A ativação dos receptores da GP IIb/IIIa é um passo crucial quase final da agregação plaquetária. As plaquetas geneticamente deficientes nesse receptor (p. ex., trombastenia de Glanzmann) mostram uma inibição muito mais profunda da agregação do que as plaquetas alteradas pelos limitados efeitos da aspirina ou das tienopiridinas. Com isso, as atenções voltaram-se para o desenvolvimento de agentes que pudessem antagonizar os receptores da GP IIb/IIIa. O abciximabe, o primeiro agente, é um anticorpo monoclonal quimérico camundongo-humano. A região altamente variável do anticorpo é oriunda do camundongo e seu alvo é o complexo proteico GP IIb/IIIa humano. No entanto, a região Fc é humana de modo que não desencadeia resposta imunológica. Também foi demonstrado que o fármaco também se liga ao receptor da vitronectina nas células endoteliais, contribuindo de modo adicional para sua atividade antitrombótica. Não foram relatadas reações alérgicas ou choque anafilático, mas o uso dessa medicação pode causar trombocitopenia grave.

A análise molecular dos receptores da GP IIb/IIIa indica que eles reconhecem uma sequência arginina-glicina-ácido aspártico (RGD)[iv] específica que foi encontrada em muitas das moléculas de adesão com as quais eles se ligam (p. ex., o FvW). Com isso, foram desenvolvidos peptídeos análogos para ligar-se a essa sequência RGD e competir pelos locais ativos. (De modo similar, o veneno de diversas espécies de víboras contém peptídeos com características RGD homólogas; esses peptídeos são denominados *desintegrinas* e ligam-se aos receptores GP IIb/IIIa de modo antagônico.[30]) Os peptídeos cíclicos ligam-se melhor do que os lineares, e o eptifibatide é um de tais peptídeos atualmente disponível. Em vez de conter uma sequência RGD, ele possui uma sequência lisina-glicina-ácido aspártico (KGD) que confere melhor especificidade pelo receptor da GPIIb/IIIa.

Por fim, foram desenvolvidos diversos agentes não peptídicos que podem competir pela ligação com o receptor da GP IIb/IIIa. À semelhança do eptifibatide, esses agentes possuem características de estrutura e carga que mimetizam a sequência RGD e competem pelo local de ancoramento do receptor. Não sendo peptídeos, possuem a vantagem de poderem ser construídos para serem ativos por via oral. Atualmente foram aprovados a tirofibana (um derivado de tirosina) e a lamifibana. Além deles, a lotrafibana está atualmente em processo de avaliação.

Fitoterápicos e Suplementos Dietéticos

Existe um grande interesse acadêmico quanto ao crescente uso de fitoterápicos e suplementos dietéticos na sociedade atual e se esses agentes podem ter efeito farmacológico. Muitos foram implicados diretamente na modificação do estado de coagulação dos pacientes ou indiretamente pela interação com as medicações ocidentais para aumentar o diminuir seu perfil farmacocinético (Quadro 31-2). O Capítulo 56 discute em pormenor o conhecimento atual sobre muitos desses compostos. À medida que mais dados são disponibilizados, será necessário que o dentista adquira conhecimento sobre o que essas medicações podem fazer em um paciente que requer cirurgia dentoalveolar ou outra cirurgia oral.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Anticoagulantes

Não existem indicações aceitas para o uso de anticoagulantes na prática odontológica. Muitos pacientes que necessitam de tratamento dentário, no entanto, fazem uso de alguma forma de anticoagulação prescrita pelo médico pelos motivos previamente citados. Esses pacientes apresentam três tipos de problemas para o dentista: (1) seu protocolo terapêutico pode resultar em sangramento excessivo após cirurgia oral ou periodontal, a menos que haja modificação prévia apropriada; (2) a modificação de seu esquema terapêutico no preparo para cirurgia pode predispor ao aparecimento de eventos tromboembólicos; e (3) eles podem apresentar um risco real de interação medicamentosa entre os anticoagulantes e os agentes comumente utilizados na prática odontológica, como alguns analgésicos, antibióticos e sedativos. É essencial que o dentista tenha um conhecimento completo e amplo do histórico medicamentoso do paciente e quais opções estão disponíveis quando tratar de pacientes que fazem uso de terapia anticoagulante.

Qualquer procedimento cirúrgico oral eletivo em pacientes sob anticoagulação requer planejamento prévio e consulta com o médico do paciente ou com a clínica de anticoagulação. Os anticoagulantes cumarínicos-indandionas são monitorados pelo TP, o qual atualmente é expresso em unidades RNI. O teste do TP é realizado pela adição de uma fonte de FT e Ca^{2+} a uma amostra de sangue do paciente que contém citrato seguido pela mensuração do tempo necessário para coagular a amostra. Previamente esse valor era expresso em segundos ou como uma relação entre o valor obtido com a amostra do paciente e um controle específico do laboratório. Uma vez que os diferentes laboratórios utilizam FT de diferentes origens (homem, coelho, recombinante), existiam grandes variações nos valores relatados e na quantidade final de coagulação. Na tentativa de normatizar a atividade das diversas formas de FT foi desenvolvida uma fórmula que leva em consideração as sensibilidades inerentes aos FT e métodos de laboratórios indivi-

[iv]Nota da Revisão Científica: Essa é a notação recomendada pela IUPAC (*International Union of Pure and Applied Chemistry*), em que cada aminoácido é representado por uma letra apenas (neste caso, p. ex., R = arginina, G = glicina e D = ácido aspártico).

duais. A relação resultante, o RNI[v], pode ser comparado a qualquer outro valor de RNI com elevada precisão.[2] O teste não deve ser chamado de "RNI" pois o ensaio é o TP, cujos resultados são reportados na forma de RNI. Outros testes, como o TTPa, provavelmente em breve terão unidades de RNI associadas.

Uma vez que o PT RNI deriva de uma fórmula exponencial, pequenas alterações na anticoagulação acarretam grandes mudanças nos valores do TP RNI à medida que a anticoagulação progride. É consenso geral que, para os cumarínicos-indandionas, valores do TP RNI entre 2,0 a 3,0 são considerados ideais para a maior parte das condições médicas. Em válvulas cardíacas protéticas e outras situações que requerem maior anticoagulação os valores alvo giram em torno de 2,5 a 3,5. Embora não haja uma recomendação oficial da American Dental Association quanto ao TP RNI em relação ao tratamento odontológico, um trabalho[7] recomenda que o TP RNI igual a 4,0 deve ser utilizado como valor de corte superior para procedimentos cirúrgicos orais simples e que o valor máximo de 3,0 deve ser obtido para a realização de procedimentos com probabilidade de resultarem em significativa perda de sangue, como extrações múltiplas com alveoloplastia. Os autores desse trabalho afirmam[7] e outros pesquisadores concordam[10, 20, 22] que é incomum haver sangramento clinicamente significativo quando o TP RNI se encontra abaixo de 3,0.

Caso o paciente anticoagulado esteja com um alto valor de TP RNI, o dentista deve discutir com o médico sobre a possibilidade de reduzir a anticoagulação para atingir níveis aceitáveis de TP RNI, conforme demonstrado na Figura 31-9. Uma solicitação unilateral por parte do dentista para que o paciente suspenda ou diminua a dose do cumarínico sem consultar o médico constitui, na melhor das hipóteses, ato médico indevido, pois sob o ponto de vista médico-legal, mesmo que o cumarínico seja por fim reduzido, o médico é a pessoa apropriada para alterar e acompanhar as doses no período perioperatório. O ajuste pode levar de alguns dias a uma semana para ser completado. A prática médica atual frequentemente coloca a responsabilidade do controle da anticoagulação em uma clínica de anticoagulação que consistentemente rastreia o TP RNI, e essa clínica é a fonte confiável para ajudar a guiar o dentista e o paciente na tomada das decisões terapêuticas. Alguns pacientes apresentam respostas variadas à classe de anticoagulantes cumarínicos, como elevações e quedas imprevisíveis do TP RNI, apesar de todos os esforços da equipe médica para estabilizá-lo. Nesses pacientes, o dentista prudente obtém uma dosagem do TP RNI no dia da cirurgia e está preparado para reagendá-la, caso o valor esteja elevado além do ponto de segurança. Nos casos de emergência, pode estar indicada a reversão com vitamina K e o uso de medidas hemostáticas locais (tampões de colágeno, sutura, trombina tópica, selante de fibrina); nos casos graves, pode ser necessária a administração de plasma fresco congelado.

Caso o anticoagulante seja a heparina intravenosa, o fármaco pode ser suspenso pelo médico durante uma a seis horas. Esse intervalo de tempo é dose-dependente. Caso a heparina tenha que ser reiniciada após a cirurgia, tipicamente recomenda-se aguardar pelo menos uma hora para que o coágulo se forme por completo. Pode ponderar-se o uso de agentes hemostáticos locais para o controle de hemorragias adicionais; em casos raros pode ser necessária a administração de protamina. É importante observar que a heparina subcutânea "de manutenção" é absorvida pela corrente sanguínea em uma taxa tão lenta que pode ser efetivamente ignorada em termos de problemas de sangramento odontológico.

Pacientes que fazem uso de uma HBPM como a enoxaparina representam um dilema. Uma vez que as HBPMs estimulam a ativação da ATIII contra o fator Xa, mas não são muito eficazes contra a trombina (fator IIa), o TP e o TTPa nesses pacientes estão quase sempre normais. Quando necessário, um teste especial para o fator Xa (de elevado custo e nem sempre disponível em todos os centros médicos) é utilizado para monitorar essas medicações. A questão que surge é o que um dentista deve fazer quando pacientes fazem uso dessas medicações diariamente. Os dados sobre esse assunto são limitados; um autor sugere que a HBPM deve ser suspensa por 12 horas antes do procedimento cirúrgico.[34] Todavia, pode-se questionar que, para procedimentos cirúrgicos simples (isto é, cirurgia dentoalveolar, cirurgia periodontal), se há geração suficiente de trombina para manter o TTPa dentro dos valores normais, talvez não seja necessário realizar nenhum ajuste ao protocolo adotado. Evidências casuais corroboram este último conceito. Até que se obtenham dados consistentes de pesquisa,

[v]Nota da Revisão Científica: Trata-se do derivado índice internacional normalizado (IIN) do TP, também conhecido como razão normalizada internacional (RNI) ou ainda pela sigla inglesa INR (*international normalized ratio*).

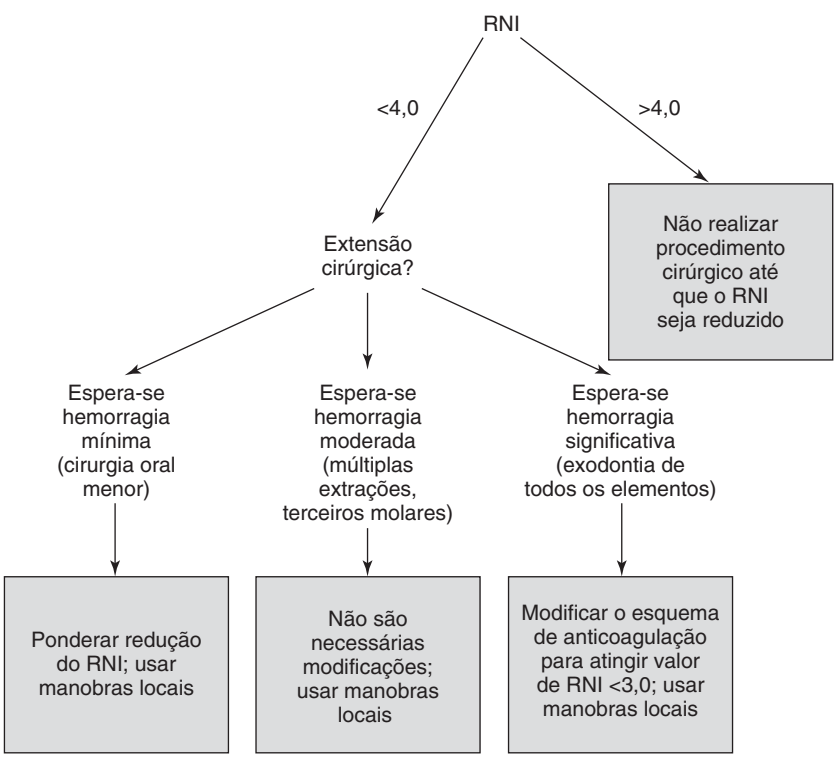


FIGURA **31-9** Fluxograma para determinação da adequação do tratamento odontológico com base no tempo de protrombina. *RNI*, Relação normalizada internacional. (Segundo Beirne OR, Koehler JR: Surgical management of patients on warfarin sodium, *J Oral Maxillofac Surg* 54: 1115-1118, 1996.)

recomenda-se discutir cada situação com o médico para se chegar a uma decisão em comum.

Diversos estudos mostraram que a hemorragia pós-operatória após cirurgias orais menores, incluindo extrações de elementos dentais, não é significativamente afetada pela terapia de longo prazo com aspirina.[6] Embora atualmente não estejam disponíveis esses estudos com as tienopiridinas como o clopidogrel — tomado isoladamente ou associado à aspirina — uma publicação recomenda que, em relação aos pacientes portadores de *stents* coronarianos, "existe pouca ou nenhuma indicação para suspender os fármacos antiplaquetários para procedimentos dentários."[16] Essa conclusão baseia-se na escassez de relatos de hemorragias após procedimentos odontológicos, no fácil acesso aos tecidos acometidos, e na alta eficácia das medidas locais de controle da hemorragia oral. A presença de circunstâncias fora do comum deve orientar a necessidade de restaurar a função plaquetária para os níveis normais antes do tratamento, podendo ser necessário suspender o fármaco durante três a sete dias devido à natureza irreversível da ação antiplaquetária da aspirina e do clopidogrel. O médico assistente do paciente deve estar envolvido em qualquer plano de limitação da terapia antiplaquetária. Medidas locais em conjunto com transfusão de plaquetas podem ser necessárias caso seja uma situação de emergência, ou seja, muito arriscado manter o paciente sem essas medicações por vários dias.

Hemofílicos

O tratamento de pacientes com hemofilia ou outras coagulopatias tornou-se significativamente mais fácil nos últimos anos, mas muitos aspectos devem ser cuidadosamente ponderados antes dos procedimentos. Pacientes os quais anteriormente se acreditava não poderem ser submetidos a procedimentos cirúrgicos, atualmente são rotineiramente tratados em muitos hospitais e clínicas odontológicas. O problema mais difícil que o hemofílico enfrenta não é a ameaça de sofrer exsanguinação a partir de uma pequena laceração, mas sim os entraves gerados por uma hemorragia muscular maciça ou por uma doença articular crônica resultante de hemartroses. Na odontologia, existem muitos procedimentos que podem potencialmente causar hemorragia significativa em pacientes hemofílicos. Os procedimentos cirúrgicos devem ser planejados de modo que a reposição de fatores possa ser administrada antes e após a cirurgia.

É uma questão importante predizer onde poderá desenvolver-se um hematoma não controlado na região da cabeça e do pescoço. Qualquer espaço em potencial que permita a movimentação de sangue através dos planos entre as fáscias em direção a estruturas cruciais (p. ex., as vias aéreas ou os vasos sanguíneos principais) deve ser considerado para manuseio de ferida "aberta". Nessas regiões, é contraindicada a oclusão primária com sutura firme, a fim de permitir que qualquer acúmulo de sangue drene preferencialmente para a cavidade oral e para ser identificado em vez de preencher espaços importantes. Por outro lado, sempre que há remoção suficiente de áreas com risco de dissecção (p.ex., a frenectomia anterior), pode ser feita uma sutura firme para ajudar a controlar o sangramento localizado. Por razões similares, o dentista dever ter cautela para que as injeções para bloqueio anestésico local dos nervos alveolar inferior ou alveolar superior posterior sejam adequadamente cobertas pela reposição de fatores de coagulação para reduzir o risco de hemorragia para o interior do músculo, para uma das regiões parafaríngeas ou ambos. O uso de um sistema de administração de anestésico intraósseo está indicado para pacientes que apresentam contraindicação ao uso do bloqueio anestésico. Geralmente, a anestesia profunda pode ser facilmente obtida com risco mínimo de hemorragia quando esses sistemas são utilizados em pacientes hemofílicos.

Distúrbios associados de ocorrência comum em hemofílicos também podem afetar a realização do tratamento odontológico. Os pacientes hemofílicos frequentemente apresentam doenças articulares resultantes de hemartrose. Qualquer sangramento para o interior do espaço sinovial, seja ele espontâneo ou por trauma, pode causar dano permanente caso coprodutos inflamatórios, produzidos com a degradação do sangue, lesem as estruturas cartilaginosas e ósseas ao redor. Joelhos, tornozelos e cotovelos são as articulações mais comumente acometidas e muitos pacientes hemofílicos apresentam uma limitação permanente de movimento em suas articulações quando atingem a idade adulta. Cirurgias para colocação de próteses articulares são comuns em pacientes com hemofilia grave. Com isso, a mobilidade para o interior e para fora da sala cirúrgica, bem como o posicionamento na cadeira, podem estar comprometidos.

Por causa do histórico da necessidade de transfusão de hemoderivados quando ainda não estavam disponíveis fatores recombinantes para a reposição ou quando os produtos não eram tratados com calor ou com solventes detergentes para inativar vírus, muitos pacientes hemofílicos foram infectados com o HIV, com os vírus da hepatite B e da hepatite C. A soroconversão ao HIV se iniciou por volta de 1979 e se acelerou rapidamente até a metade da década de 1980. Desde então, muitos desses pacientes faleceram. O rastreamento dos doadores foi iniciado na década de 1970 para a hepatite B, em 1985 para o HIV e em 1990 para a hepatite C. Tal rastreamento reduziu significativamente, mas não eliminou o risco de transmissão viral. Os hemofílicos não infectados (principalmente crianças e adolescentes) atualmente recebem reposição com fatores recombinantes, enquanto os hemofílicos infectados mais frequentemente recebem hemoderivados de diversos doadores, tratados para inativação viral. Nos pacientes não infectados para os quais não estão disponíveis fatores recombinantes e, especialmente nas famílias com DvW que não é responsiva à desmopressina, foi provado que o uso de crioprecipitado de doador único (geralmente um membro da família) para todas as transfusões necessárias é eficaz na redução do risco de transmissão viral.

Quando é necessária a realização de procedimentos cirúrgicos em pacientes hemofílicos, é fundamental que o dentista trabalhe em conjunto com um hematologista especializado no cuidado desses pacientes. O odontólogo deve descrever a natureza da cirurgia proposta, a quantidade de sangramento esperada e o curso pós-operatório normal após o procedimento. Com isso, o centro de tratamento ao hemofílico pode planejar adequadamente a quantidade e quais fatores serão repostos (ou outra intervenção farmacológica, como o uso da desmopressina). Dependendo do treinamento, da localização (consultório ou hospital) e da experiência do dentista, os hemoderivados ou os fatores de reposição podem ser administrados no consultório dentário, no consultório médico ou talvez na própria residência do paciente. A maioria dos produtos tem uma meia-vida *in vivo* de várias horas, permitindo que o paciente receba o produto em outro local e se desloque para o consultório dentário para ser tratado sem que haja redução em sua capacidade hemostática.

O mecanismo de cicatrização normal de uma ferida envolve a degradação e o restabelecimento de novas matrizes de fibrina à medida que o tecido cicatriza. Nos pacientes com coagulopatia, a degradação normal da fibrina pode resultar em um novo episódio de sangramento alguns dias mais tarde. A estabilização do coágulo com uma medicação antifibrinolítica como o ácido aminocapróico auxilia a reduzir a incidência de episódios de sangramento por vários dias após a cirurgia. Em muitos casos, o uso do ácido aminocaproico pode reduzir muito ou eliminar a necessidade da reposição adicional de hemoderivados ou de fatores. Medidas adjuvantes, como o uso de agentes hemostáticos locais (colágeno microfibrilar, sutura ou selante de fibrina), podem também ser úteis.

AGENTES QUE AFETAM A COAGULAÇÃO E A HEMOSTASIA

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Adstringentes-estípticos	
Cloreto de alumínio[i]	—
Ácido tânico	Em chás
Vasoconstritor	
Epinefrina	Efrinalin, Epifrin

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Pró-coagulantes tópicos	
Filme de gelatina absorvível[i]	—
Gelatina absorvível em pó[i]	—
Esponja de gelatina absorvível	Gelfoam
Gelatina absorvível com trombina	Floseal
Carboximetilcelulose	em Orabase
Selante de fibrina	Beriplast P
Colágeno tipo I	Extra Graft XG-13 (assoc.)
Celulose oxidada[i]	—
Celulose oxidada regenerada[i]	—
Trombina	Tissucol (adesivo cirúrgico)[†]
Pró-coagulantes sistêmicos	Ver Tabela 31-3
Fibrinolíticos	
Alteplase (t-PA)	Actilyse
Anistreplase[i]	—
Fibrinolisina	Em associações: Fibrinase, Cauterex, Fibrase
Reteplase[i]	—
Estreptoquinase	Solustrep, Streptase, Streptonase
Tenecteplase	Metalyse
Uroquinase (u-PA)[i]	—
Inibidores da fibrinólise	
Ácido aminocaproico[i]	—
Aprotinina	Trasylol
Ácido tranexâmico[i]	Hemoblock, Transamin
Anticoagulantes de ação direta	
Heparina não fracionada, heparinoides	
Danaparoide[i]	—
Heparina	Actparin, Hemofol, Heparin, Liquemine, outros
Heparinas de baixo peso molecular	
Ardeparina[i]	—
Dalteparina	Fragmin
Enoxaparina	Clexane, Cutenox, Enoxalow, outros
Fondaparinux	Arixtra
Tinzaparina[i]	—
Inibidores diretos da trombina	
Argatrobana[i]	—
Bivalirudina[i]	—
Hirudina	*Hirudo medicinalis*[‡]
Lepirudina[i]	—
Anticoagulantes de ação indireta	
Anisindiona[i]	—
Dicumarol[i] (bis-hidroxicumarina)	—
Fenindiona[i]	—
Varfarina	Coumadin, Marevan, Warfarin
Antídotos para anticoagulantes	
Menadiol[i] (vitamina K_4)	—
Menadiona[i] (vitamina K_3)	—
Fitomenadiona (vitamina K_1)	Kanakion, Kavit, Menadion, outros
Protamina, cloridrato	Protamina 1000 (medicamento Genérico)
Inibidores plaquetários	
Abciximabe[i]	—
Aspirina	AAS Protect, Aspirina Prevent, Ecasil-81, outros
Clopidogrel	Iscover, Plavix
Clopidogrel, bissulfato	Clopivix, Lopigrel, Plagrel
Cangrelor[i]	—
Dipiridamol	Persantin
Eptifibatida[i]	—
Ticlopidina	Desagreg, Plaketar, Ticlid, Ticlobal
Tirofibana	Agrastat

[†]Contém, além de trombina, fibrinogênio e aprotinina.
[‡]Micro-organismo de origem.
[i] Nota da Revisão Científica: Atualmente não disponível no Brasil.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Andrews RK, Berndt MC: Platelet adhesion: a game of catch and release. *J Clin Invest* 118:3009-3011, 2008.
2. Beirne OR, Koehler JR: Surgical management of patients on warfarin sodium. *J Oral Maxillofac Surg* 54:1115-1118, 1996.
3. Bick RL: Disseminated intravascular coagulation and related syndromes: a clinical review. *Semin Thromb Hemost* 14:299-338, 1988.
4. Blockmans D, Deckmyn H, Vermylen J: Platelet activation. *Blood Rev* 9:143-156, 1995.
5. Brennan M: Fibrin glue. *Blood Rev* 5:240-244, 1991.
6. Brennan MT, Valerin MA, Noll JL, et al: Aspirin use and post-operative bleeding from dental extractions. *J Dent Res* 87:740-744, 2008.
7. Campbell J, Alvarado F, Murray RA: Anticoagulation and minor oral surgery: should the anticoagulation regimen be altered? *J Oral Maxillofac Surg* 58:131-135, 2000.
8. Catella-Lawson F, Reilly MD, Kapoor SC, et al: Cyclooxygenase inhibitors and the antiplatelet effects of aspirin. *N Engl J Med* 345:1809-1817, 2001.
9. Collen D, Topol EJ, Tiefenbrunn AJ, et al: Coronary thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator: a prospective, randomized, placebo-controlled trial. *Circulation* 70:1012-1017, 1984.
10. Devani P, Lavery KM, Howell CJ: Dental extractions in patients on warfarin: is alteration of anticoagulant regime necessary? *Br J Oral Maxillofac Surg* 36:107-111, 1998.
11. Eriksson B, Bauer KA, Lassen MR, et al: Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 345:1298-1304, 2001.
12. Esmon CT: The regulation of natural anticoagulant pathways. *Science* 235:1348-1352, 1987.
13. Frydman A: Low-molecular-weight heparins: an overview of their pharmacodynamics, pharmacokinetics, and metabolism in humans. *Haemostasis* 26(Suppl 2):24-38, 1996.
14. Gachet C: ADP receptors of platelets and their inhibition. *Thromb Haemost* 86:222-232, 2001.
15. Ginsburg D, Bowie EJW: Molecular genetics of von Willebrand disease. *Blood* 79:2507-2519, 1992.
16. Grines CL, Bonow RO, Casey DE Jr: Prevention of premature discontinuation of dual antiplatelet therapy in patients with coronary artery

stents: a science advisory from the American Heart Association, American College of Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American College of Surgeons, and American Dental Association, with representation from the American College of Physicians. *J Am Dent Assoc* 138:652-655, 2007.
17. Hammeke M: Heparin-induced thrombocytopenia type II: criteria for diagnosis and options for treatment. *University of Washington Drug Therapy Topics* 31:11-16, 2002.
18. Harrison P, Cramer EM: Platelet α-granules. *Blood Rev* 7:52-62, 1993.
19. Hazinski MF, Cummins RO, Field JM, editors: *2008 handbook of emergency cardiac care for healthcare providers*, Dallas, 2008, American Heart Association.
20. Jeske AH, Suchko GD: Lack of a scientific basis for routine discontinuation of oral anticoagulation therapy before dental treatment. *J Am Dent Assoc* 143:1492-1497, 2003.
21. Jolly DW, Craig C, Nelson TE Jr: Estrogen and prothrombin synthesis: effect of estrogen on absorption of vitamin K1. *Am J Physiol* 232:H12-H17, 1977.
22. Kearon C, Hirsch J: Management of anticoagulation before and after elective surgery. *N Engl J Med* 336:1506-1511, 1997.
23. Landis RC, Haskard DO, Taylor KM: New anti-inflammatory and platelet-preserving effects of aprotinin. *Ann Thorac Surg* 72:S1808-S1813, 2001.
24. Lemon RR, Steele PJ, Jeansonne BG: Ferric sulfate hemostasis: effect on osseous wound healing, I: left in situ for maximum exposure. *J Endod* 19:170-173, 1993.
25. Macik BG: Treatment of factor VIII inhibitors: products and strategies. *Semin Thromb Hemost* 19:13-24, 1993.
26. Parise LV, Smyth SS, Shet AS, et al: Platelet morphology, biochemistry, and function. In Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al, editors: *Williams hematology*, ed 7, New York, 2006, McGraw-Hill.
27. Rakocz M, Mazar A, Varon D, et al: Dental extractions in patients with bleeding disorders: the use of fibrin glue. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:280-282, 1993.
28. Ramana RK, Lewis BE: Percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: focus on bivalirudin. *Vasc Health Risk Manag* 4:493-505, 2008.
29. Ranjadayalan K, Umachandran V, Timmis AD: Clinical impact of introducing thrombolytic and aspirin therapy into the management policy of a coronary care unit. *Am J Med* 92:233-238, 1992.
30. Smith JB, Theakston RD, Coelho AL, et al: Characterization of a monomeric disintegrin, ocellatusin, present in the venom of the Nigerian carpet viper. *Echis ocellatus, FEBS Lett* 512:111-115, 2002.
31. Thompson AR: Factor IX concentrates for clinical use. *Semin Thromb Hemost* 19:25-36, 1993.
32. Thompson AR: Molecular biology of the hemophilias. *Prog Hemost Thromb* 10:175-214, 1991.
33. Thompson AR: Recombinant factor IX for the treatment of hemophilia B. *Semin Hematol* 35(suppl 2):1-3, 1998.
34. Todd D, Roman A: Outpatient use of low-molecular weight heparin in an anticoagulated patient requiring oral surgery: case report. *J Oral Maxillofac Surg* 59:1090-1092, 2001.
35. Wohner N: Role of cellular elements in thrombus formation and dissolution. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem* 6:224-228, 2008.
36. Woody RD, Miller A, Staffanou RS: Review of the pH of hemostatic agents used in tissue displacement. *J Prosthet Dent* 70:191-192, 1993.

BIBLIOGRAFIA

AHFS drug information 2009, Bethesda, MD, 2009, American Society of Health-System Pharmacists.

Hillman RS, Ault KA, Rinder H: Hematology in clinical practice, ed 4, New York, 2005, McGraw-Hill.

Lichtman MA, Beutler E, Kipps TJ, et al, editors: *Williams hematology*, ed 7, New York, 2006, McGraw-Hill.

Majerus PW, Tollefesen DM: Blood coagulation and anticoagulant, thrombolytic, and antiplatelet drugs. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors: *Goodman & Gillman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.

McPhee SJ, Papadakis MA, editors: *Current medical diagnosis and treatment 2009*, ed 48, Stamford, CT, 2009, Lange Medical Books/McGraw-Hill.

CAPÍTULO 32

Fármacos que Agem no Sistema Respiratório

KAREN S. GREGSON, BRUNO KREINER E JEFFREY D. BENNETT

O interesse e a preocupação continuam a aumentar no mundo inteiro em consequência do progressivo aumento da morbidade de doenças pulmonares inflamatórias. De acordo com os Centros para Controle e Prevenção de Doenças (Centers for Disease Control and Prevention) dos USA, a prevalência de asma em crianças nos Estados Unidos aumentou de 3,8% em 1980 para 5,8% em 2003.[27] Mundialmente estima-se que 300 milhões de pessoas sejam asmáticas.[32] No *Global Burden of Disease Study*, a Organização Mundial de Saúde pôs a doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) como a 12ª entre as doenças que mais afetaram a população em 1990, prevendo-se que, em 2020, a DPOC chegue ao 5º lugar da lista.[45] A DPOC é atualmente a quarta maior causa de morte nos Estados Unidos.[55]

Em resposta ao alarmante crescimento das doenças pulmonares inflamatórias, uma rede mundial de médicos e cientistas fundou a Global Initiative for Asthma (GINA) em 1989. Em 1998, fundou-se a Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Os objetivos de ambas as associações são de aumentar a conscientização a respeito da asma e da DPOC como problemas de saúde mundial, apresentar recomendações para seu diagnóstico e tratamento, e estimular a pesquisa em cada uma dessas áreas. A asma é definida pela GINA como uma doença inflamatória crônica das vias aéreas associada à hipersensibilidadeque apresenta episódios de chiados, falta de ar, sensação de aperto no peito e tosse com limitação de fluxo aéreo ampla, variável e normalmente reversível. A gravidade da doença é avaliada, através de espirometria, como suave, moderada ou grave e definida pela porcentagem de decréscimo do volume expiratório forçado em um segundo (VEF_1)[i] após provocação com metacolina ou histamina.

A DPOC é definida pela GOLD como uma doença limitante e progressiva de vias aéreas que é irreversível com um componente anormal de responsividade inflamatória a estímulos nocivos. Muitos indivíduos com DPOC apresentam também efeitos extrapulmonares. A classificação da gravidade da DPOC é feita pela espirometria. O grau de diferença entre VEF_1 esperado e o encontrado classifica-a como doença leve, moderada ou grave. Os protocolos de tratamento baseiam-se na avaliação da gravidade da doença.

Neste capítulo discutem-se muitos dos fármacos recomendados pelas associações mencionadas anteriormente, incluindo corticosteroides, broncodilatadores e modificadores de leucotrienos. As informações aqui apresentadas pretendem dar ao dentista uma visão geral de por que e como as medicações são usadas, e de como elas podem influenciar a decisão sobre o tipo de tratamento dentário ou sobre a terapia medicamentosa para o paciente portador de doença pulmonar inflamatória.

[i]Nota da Revisão Científica: Em muitos textos brasileiros o acrônimo para volume expiratório forçado em um segundo aparece também como em inglês, "FEV_1" (*forced expiratory volume in 1 second*).

FISIOPATOLOGIA DA ASMA

A asma é uma doença inflamatória crônica associada a sintomas agudos, exacerbações e remodelamento das vias aéras.[14] Os sintomas agudos, broncoespasmos e chiados podem ser revertidos com o uso de broncodilatadores. As exacerbações e o remodelamento de via aérea são causados por inflamação crônica. As exacerbações podem ser controladas com medicamentos anti-inflamatórios. Não existe medicação definida para o tratamento do remodelamento. A obstrução da via aérea ocorre após uma resposta broncoconstritora aguda ao estímulo espasmogênico e chega ao pico no período de 10 a 20 minutos.[15] Esta reação inicial é caracterizada pela liberação de IgE e pela ativação de células que contêm receptores IgE específicos para o alérgeno, especialmente os mastócitos das vias aéreas. As células ativadas produzem mediadores proinflamatórios como histamina, eicosanoides e espécies reativas de oxigênio (ERO).

Os mediadores proinflamatórios induzem contração da musculatura lisa das vias aéreas, secreção de muco e vasodilatação. A obstrução das vias aéreas é causada por mediadores inflamatórios que induzem extravasamento microvascular de plasma e exsudação na luz das vias aéreas. O extravasamento de proteínas plasmáticas faz com que as paredes das vias aéreas se tornem espessadas, ingurgitadas e edemaciadas, provocando assim estreitamento da sua luz. A reação tardia ocorre de seis a nove horas após a reação inicial e é caracterizada pelo recrutamento e pela ativação de eosinófilos, células $CD4^+$, basófilos, neutrófilos e macrófagos. Interações adesivas ocorrem entre os vários tipos celulares. As células T são recrutadas 24 horas após a reação inicial; admite-se que essas células tenham participação na fase crônica da resposta e no aumento da hiperreatividade brônquica inespecífica.

A inflamação crônica observada em vias aéreas de pacientes asmáticos é um processo complexo no qual todo o sistema imunológico de mucosa parece estar envolvido. A sobrevivência celular nos tecidos das vias aéreas tem função na inflamação crônica. O excesso de tecido em locais inflamatórios é controlado por apoptose. Na asma, cogita-se que a persistência da inflamação mostra uma alteração na regulação da apoptose. As características da inflamação crônica incluem descamação e ativação de células epiteliais, e presença de infiltrados inflamatórios diversos, linfócitos e muitos outros tipos celulares. Ocorre também aumento de mediadores inflamatórios incluindo endotelinas e o óxido nítrico. O resultado final deste processo é o remodelamento das vias aéreas.

A ativação de células epiteliais pode ser importante na regulação do remodelamento e fibrose das vias aéreas, pois essas células liberam fatores de crescimento fibrogênicos. As mudanças estruturais das vias aéreas incluem: espessamento das paredes, aumento da massa muscular e proliferação de glândulas mucosas. Algumas consequências clínicas do remodelamento são: aumento da resistência ao fluxo aéreo, contração e hiperreatividade brônquicas,

produção de muco e exsudato e aumento da tensão superficial, favorecendo o fechamento da via. Apesar de a terapia medicamentosa não reverter os efeitos do remodelamento, ela definidamente diminui a inflamação crônica que tem participação importante nesta grave complicação do quadro de asma.

FISIOPATOLOGIA DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

A DPOC é uma condição progressiva caracterizada por uma limitação irreversível do fluxo aéreo[41] O maior fator etiológico é o tabagismo. A fumaça do cigarro é formada por uma mistura complexa de aproximadamente 4.700 componentes, incluindo alta concentração de radicais livres e outros oxidantes. A inflamação dos pulmões como reação à fumaça do cigarro é característica da doença e é presumível fonte de lesão pulmonar. Os sintomas da DPOC incluem: tosse crônica com produção de escarro e falta de ar em esforço. Existe também um componente sistêmico na doença que envolve vários órgãos, incluindo a musculatura esquelética, o sistema nervoso central (SNC) e o sistema cardiovascular. A inflamação sistêmica é intensificada com a progressão da doença e tem sido vinculada a eventos cardiovasculares, desgaste muscular e câncer de colo.

A bronquite crônica, assim como o enfisema e a doença de pequenas vias aéreas estão presentes em graus variáveis nos pacientes portadores de DPOC. Esta inflamação é uma resposta imunológica inata à inalação de partículas tóxicas pelo uso do cigarro. Já o enfisema é definido como um aumento dos espaços aéreos distais além dos bronquíolos terminais causado pela destruição das paredes das vias aéreas. A obstrução de vias aéreas nas vias de condução menores é, por sua vez, causada pelos exsudatos de muco inflamatório.

A presença de linfócitos $CD8^+$ e células $CD4^+$ sugerem imunoestimulação crônica do epitélio das vias aéreas. Encontram-se neutrófilos e macrófagos no escarro, no parênquima pulmonar e no lavado broncoalveolar de pacientes portadores de DPOC. Todos os tipos celulares são ativados pela fumaça do cigarro. Esta ativação causa liberação de ERO e proteases pelos neutrófilos. A ativação dos macrófagos induz síntese e secreção de mediadores inflamatórios, tais como o fator de necrose tumoral-α, interleucina-8, peptídeo quimiotáxico de monócitos tipo 1 e leucotrieno B_4 (LTB_4). A inflamação nos pulmões pode ser adicionalmente intensificada pela descompensação entre acetilação e desacetilação de histonas. Acredita-se que os oxidantes interajam com a histona desacetilase. A nitrosilação de resíduos tirosina na histona desacetilase reduz a atividade enzimática e causa aumento da expressão gênica inflamatória através de remodelamento da cromatina.

FÁRMACOS USADOS NO TRATAMENTO DA ASMA

Corticosteroides

Mecanismos de ação

Os corticosteroides difundem-se facilmente através de membranas plasmáticas para entrar nas células onde encontram o receptor de glicocorticoides, uma proteína citosólica. Quando o esteroide liga-se ao receptor, este sofre uma alteração conformacional.[8] Proteínas chaperonas dissociam-se do receptor e regiões de localização de receptores nucleares são expostas. O complexo esteroide-receptor dimeriza-se e é transportado para o núcleo, onde ocorre ligação ao DNA em sequências promotoras denominadas *elementos de resposta a glicocorticoides* (ERGs).[ii] O efeito predominante dos corticosteroides é a repressão de genes ativados por doenças inflamatórias. Esses genes codificam citocinas, quimiocinas, moléculas de adesão, e enzimas, proteínas e receptores inflamatórios. Entretanto, não existem locais reconhecidos de ERG nesses genes. Esta resposta parece ser resultante de efeitos dos corticosteroides sobre o remodelamento da cromatina.[6]

[ii]Nota da Revisão Científica: A abreviatura GRE (*glucocorticoid response elements*) também é usada em muitos textos no Brasil.

A inflamação crônica envolve a ativação de cofatores de transcrição pró-inflamatórios, fator nuclear κB (*nuclear fator-κB*, NF-κB) e proteína ativadora-1 (*activating protein-1*, AP-1). O NF-κB e a AP-1 ligam-se a grandes moléculas coativadoras, como a proteína de ligação de elemento de resposta adenosina 3',5'-monofostato cíclico (AMPc), a qual possui atividade histona acetiltransferase intrínseca. A acetilação das histonas nucleares em resíduos lisina específicos reduz suas cargas e altera a atração eletrostática entre a proteína histona e o DNA. Isto permite que o complexo DNA-histona sofra uma alteração conformacional, da estrutura fechada para uma estrutura aberta, ativada. O DNA desenrola-se e fica acessível a RNA polimerases que iniciam a transcrição de genes inflamatórios. As histonas desacetilases (HDACs) agem como correpressores juntamente com outras proteínas como, por exemplo, o correpressor de receptores nucleares, de modo a silenciar a expressão gênica. A desacetilação de proteínas histonas em resíduos lisina guia o DNA de volta a seu estado fechado original, cessando a atividade das histona acetiltransferases.[1]

Os corticosteroides exercem múltiplos efeitos sobre as proteínas remodeladoras de cromatina. Ocorre ativação de genes antiinflamatórios por meio da acetilação seletiva da histona H_4 via moléculas coativadoras, tais como o c-ativador 1 do receptor de esteroides (*steroid receptor coactivator-1*, SRC-1) e a proteína-1 de interação com receptor glicocorticoide (*glucocorticoid receptor interacting protein-1*, GRIP-1). Os corticosteroides também reprimem a atividade gênica pela reversão da acetilação de histonas de sequências inflamatórias. Isto pode ocorrer por meio de dois processos: primeiramente, um receptor de glicocorticoide ativado pode ligar-se diretamente à proteína ligante do elemento de resposta AMPc e outros coativadores e assim inibir a atividade de sua histona acetiltransferase. Em segundo lugar, e mais importante, um receptor de glicocorticoide ativado pode recrutar histona desacetilases (HDACs) para o complexo transcricional, fato que causa a desacetilação das histonas associadas à expressão de genes inflamatórios.[2]

Dados os efeitos que os corticosteroides exercem sobre as vias de remodelamento da cromatina, atualmente é mais compreensível o motivo pelo qual o tratamento da asma pode ser feito eficientemente com doses baixas desses fármacos. A fisiopatologia da asma envolve o aumento da expressão de múltiplos genes inflamatórios ativados pela transcrição dos fatores pró-inflamatórios AP-1 e NF-κB. Em amostras de biópsias de brônquios de pacientes asmáticos, observa-se aumento de atividade histona acetiltransferase e um pequeno decréscimo da atividade das histona desacetilases em comparação às vias aéreas de pacientes sem asma, indicando aumento na expressão de genes inflamatórios.

A inflamação crônica pode também ser reduzida por esteroides pelo fenômeno de transativação.[8] Este processo, no entanto, requer concentrações de esteroides mais altas do que as necessárias para remodelamento da cromatina. A transativação envolve o complexo receptor de glicocorticoide monomérico, o qual pode interagir diretamente com AP-1 e NF-κB via interações proteína-proteína. Essa interação diminui suas ações pró-inflamatórias mediadas por fatores de transcrição. Além disso, os corticosteroides aumentam a expressão de duas proteínas que afetam essas vias de transdução de sinais inflamatórios: proteína que contêm zíper de leucina induzida por glicocorticoide (*glucocorticoid-induced leucine zipper protein*, GILZ) e proteína quinase fosfatase-1 ativada por mitógeno (*mitogen-activated protein kinase phosphatase-1*, MKP-1). A proteína GILZ inibe a AP-1 e o NF-κB. Por sua vez, a MKP-1 inibe a proteína quinase mitógeno-ativada p38, que é ativada pelo fator AP-1.

Efeitos farmacológicos

Os efeitos farmacológicos dos esteroides sobre doenças pulmonares inflamatórias indicam que estes são muito eficazes no controle dos sintomas da doença, mas não são curativos. Quando a dose do esteroide é reduzida ou este é suspenso, ocorre gradual retorno dos sintomas. Tratando-se de asma, corticosteroides reduzem a inflamação e a hiperreatividade das vias aéreas, melhoram a função pulmonar e diminuem a incidência e a gravidade das exacerbações agudas da asma. O tratamento da DPOC com corticosteroides é controverso.[42] Dados experimentais indicam que, na DPOC, os

processos inflamatórios podem ser resistentes aos efeitos dos corticosteroides por causa da oxidação e nitrosilação das proteínas envolvidas na remodelamento da cromatina pelos oxidantes encontrados no uso de cigarro. No entanto, dados clínicos mostram que corticosteroides administrados por inalação melhoram as condições de pacientes portadores de DPOC.[50] Os efeitos farmacológicos observados quanto aos corticosteroides na DPOC são em geral os mesmos observados nos casos de asma, mas tal medicação também reduz a inflamação sistêmica e atenua a velocidade de piora da saúde de pacientes com DPOC.

Eficácia e segurança

A via de administração ótima de corticosteroides para doenças inflamatórias pulmonares é a inalatória, pois ela dirige a medicação diretamente para os pulmões. A ação é local, o que minimiza as reações adversas sistêmicas observadas com a administração oral e parenteral desses fármacos. A afinidade da ligação com o receptor é o único parâmetro farmacodinâmico diferencial entre os corticosteroides disponíveis para inalação.[24] A alta afinidade de ligação pode ser considerada como um aspecto desejável para melhor eficácia pulmonar, mas também pode ser prejudicial, dado que isto pode conduzir a aumento de efeitos adversos sistêmicos.

As diferenças entre os produtos inalados dependem de certos fatores, tais como formulação, biodisponibilidade pulmonar e sistêmica, e também eliminação.[23] Entre as características que aumentam a eficácia dos corticosteroides inalados estão o tamanho pequeno de partículas e o prolongado tempo de permanência no pulmão. Soluções em aerossol formuladas com hidrofluoroalcano, como ocorre com a ciclesonida e o dipropionato de beclometasona, apresentam diâmetro aerodinâmico médio de massa (DAMM) pequeno, inferior a 2 μm. Um DAMM pequeno pode influenciar a eficácia pois as vias aéreas de menor calibre apresentam perímetro interno igual ou inferior a 2 μm. O DAMM pode também afetar os efeitos adversos locais, pois as partículas maiores têm maior probabilidade de depositar-se na cavidade orofaríngea.

O tempo de permanência no pulmão depende de dois fatores: a lipofilia e a conjugação lipídica. As cadeias laterais lipofílicas do anel D encontradas na porção esteroide do fármaco (Fig. 35-2) diminuem a dissolução no fluido aquoso brônquico. Os grupamentos lipofílicos também auxiliam a passagem do fármaco pela dupla camada fosfolipídica da membrana celular e assim alcançar os receptores no espaço intracelular. A conjugação lipídica com os ácidos graxos nas células pulmonares ocorre por meio de uma ligação éster reversível. A esterificação constitui um reservatório de liberação lenta de corticosteroide, prolongando o tempo de permanência e, consequentemente, permitindo um esquema de dose única diária para a budesonida e a ciclesonida.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns subsequentes à inalação de corticosteroides são a candidíase orofaríngea e a disfonia.[36] Apesar de serem de fácil tratamento, esses efeitos adversos locais diminuem a aderência ao tratamento, culminando em descontrole da doença e piora da qualidade de vida. Alguns efeitos adversos menos comuns dos corticosteroides inalados são de natureza sistêmica, compreendendo supressão adrenal, perda óssea, adelgaçamento da pele, alterações metabólicas, anomalias de comportamento, ganho de peso e, em crianças, redução do crescimento linear. A concentração sanguínea do corticosteroide é o resultado da fração de fármaco ingerido e da fração que chega e é captada pelos pulmões.

A segurança dos corticosteroides inalados depende de fatores como a ativação nos pulmões, baixa biodisponibilidade oral, alta ligação proteica e rápida depuração sistêmica. Apesar de a maioria dos corticosteroides serem inalados já na forma farmacologicamente ativa, o dipropionato de beclometasona sofre ativação no pulmão humano.[30] Esta substância é biotransformada originando 17-monopropionato de beclometasona, cuja afinidade pelo receptor é aproximadamente 30 vezes maior que a do composto original. No homem, o metabolismo no plasma é bastante distinto do metabolismo pulmonar. No pulmão humano é necessária apenas uma simples reação de hidrólise para originar a forma ativa, ao passo que no plasma ocorrem reações de hidrólise, transesterificação e perda de cloreto de hidrogênio. O composto resultante do metabolismo no plasma humano é o 21-monopropionato de beclometasona, o qual não tem afinidade pelo receptor de glicocorticoide. Este metabolismo diferencial faz com que haja menos efeitos sistêmicos da beclometasona.

A ciclesonida é metabolizada em desisobutiril-ciclesonida pela ação de esterases presentes no pulmão humano. Este metabólito possui uma afinidade relativa pelo receptor 120 vezes maior que o composto inicial. O metabolismo da ciclesonida na região orofaríngea é muito baixo, o que resulta em baixas quantidades de fármaco ativo entrando na circulação sistêmica pela deglutição. A ativação pulmonar pode melhorar o perfil de segurança de um corticosteroide inalado. A taxa de ligação proteica é outro fator da segurança de um corticosteroide inalado. A ligação com a albumina no sangue controla as concentrações livres sistêmicas e limita os efeitos adversos.

Agonistas de Receptores β_2-Adrenérgicos

Os agonistas dos receptores β_2-adrenérgicos são catecolaminas estruturalmente modificadas. Suas modificações estruturais úteis proporcionam aumento de seletividade para receptores β_2, aumento de atividade por via oral e prolongamento da duração da ação por via inalatória[12]. As modificações estruturais diminuem a suscetibilidade à degradação pela catecol O-metiltransferase (COMT) e aos mecanismos de recaptura neuronal. Existem dois tipos de agonistas β_2-adrenérgicos: os fármacos de ação curta, cujos efeitos broncodilatadores estendem-se durante quatro a seis horas (p.ex., salbutamol)[iii], e os de ação prolongada, com efeitos broncodilatadores que duram 12 horas e efeitos broncoprotetores que duram de seis a 12 horas.

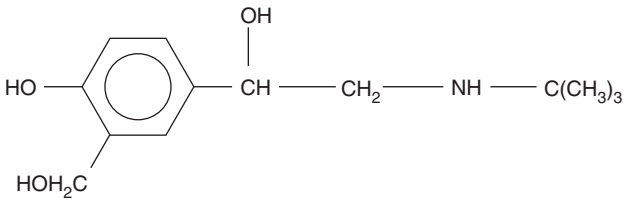
Estes dois tipos de fármacos foram projetados obedecendo aos mesmos princípios de relações estrutura-atividade. Os compostos salbutamol e salmeterol têm grupamentos funcionais praticamente idênticos (Figura 32-1). No entanto, o salmeterol tem uma cadeia lateral alifática estendida, projetada para ancorar o fármaco ao receptor ou em sua proximidade. Atualmente há dois agonistas β_2 de ação prolongada disponíveis: o salmeterol e o formoterol[3]. Este último é uma feniletanolamina substituída com formanilida e apresenta maior eficácia intrínseca e início de ação mais rápido do que o salmeterol.

Duas teorias foram propostas para explicar a duração aumentada da ação de ambos os compostos. Usando uma mutagênese local-dirigida do receptor β_2, Green e colaboradores[34] propuseram que a cadeia lateral alifática do salmeterol liga-se a um segundo lócus do receptor, separado do local ativo, denominado exolocal. Estes investigadores usaram antagonistas de receptores β para determinar as cinéticas de atividade. Um exolocal consegue explicar a razão pela qual a atividade é tão rapidamente restaurada após remoção (*washout*) com um antagonista de receptores β. Na segunda teoria, que se aplica ao salmeterol e ao formoterol, denominada teoria microcinética de difusão, a alta afinidade de partição da membrana dos compostos cria um micro depósito de fármaco próximo ao receptor[3]. A natureza exata da sustentada duração da ação provavelmente tem relação com aspectos da farmacologia clínica e da tolerabilidade do salmeterol e do formoterol.

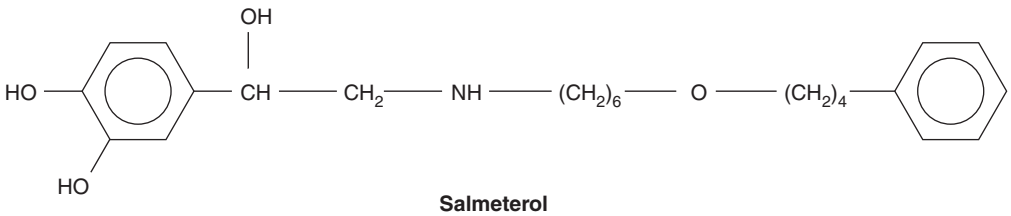
Mecanismo de ação

O receptor β_2-adrenérgico é um membro da superfamília de sete receptores transmembrana dos receptores acoplados à proteína G.[2] O bolso de ligação ao ligante aberto para o espaço extracelular é formado quando as sete α-hélices do receptor se agrupam em forma de anel. Quando um receptor assume seu estado ativo por ligação a um ligante, sua proteína G associada dissocia-se em uma subunidade G_α e um dímero β/γ. Como está ilustrado na Figura 5-7, a subunidade $G_{\alpha s}$ ativa a adenilil ciclase, a qual aumenta a concentração de AMPc intracelular e este, por sua vez, ativa a proteína quinase A. Esta quinase fosforila substratos proteicos que controlam a disponibilidade celular de Ca^{2+}. Com esta disponibilidade diminuída, a cadeia leve da miosina não é capaz de sustentar o tônus da musculatura lisa das vias aéreas e em consequência o tecido relaxa-se passivamente.

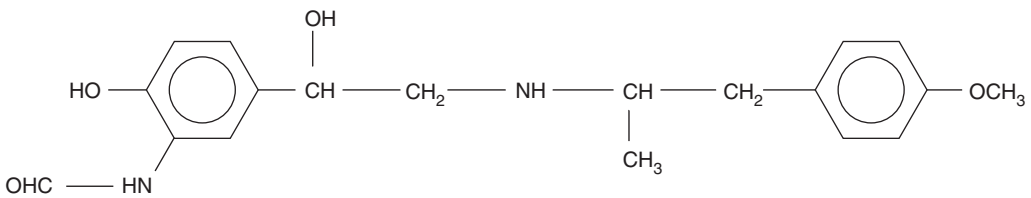
[iii]Nota da Revisão Científica: Nos EUA, o salbutamol é denominado *albuterol*.



Salbutamol



Salmeterol



Formoterol

FIGURA **32-1** Fórmulas estruturais de alguns agonistas de receptores β_2-adrenérgicos.

O mecanismo descrito anteriormente é a tradicional cascata da proteína quinase A AMPc-dependente/AMPc. Estudos realizados desde os anos 1990 sugerem que existem outros mecanismos envolvidos com a sinalização β-adrenérgica nas vias aéreas.[31] Além da $G_{\alpha s}$, o receptor β_2-adrenérgico também pode acoplar-se a $G_{\alpha i}$ e inibir a adenilil ciclase. Este tipo de receptor é encontrado em células pró-inflamatórias e imunológicas, incluindo mastócitos, macrófagos, neutrófilos, eosinófilos, células epiteliais e endoteliais, e células alveolares tipo 1 e 2. A inibição da adenilil ciclase pode estar envolvida na diminuição da reatividade dessas células pró-inflamatórias.

A hiperpolarização de membrana é outro efeito significativo dos agonistas β_2. A ativação dos canais de K^+ pelos agonistas β_2-adrenérgicos na membrana plasmática reduz a excitação elétrica. Esta redução inibe a entrada do Ca^{2+} extracelular na célula e restringe a disponibilidade de Ca^{2+} para a musculatura lisa. Estima-se que o efeito dos agonistas β_2 sobre os canais de potássio ocorre por acoplamento direto ao canal de potássio de alta condutância e com a subunidade $G_{\alpha s}$ do receptor.

Efeitos farmacológicos

A broncodilatação não é o único efeito farmacológico proveniente da ativação do receptor β_2. Outros efeitos são redução da produção de citocinas inflamatórias, supressão da exsudação plasmática secundária à presença do receptor nas vênulas pós-capilares, regulação do equilíbrio hídrico nas células epiteliais alveolares e redução da neurotransmissão colinérgica. Em casos de asma e DPOC os agonistas β-adrenérgicos causam não somente broncodilatação, mas frente a estímulos nocivos oferecem também broncoproteção (*i.e.*, redução da hiperresponsividade).

Efeitos adversos

O efeito adverso mais grave pelo uso de um agonista β_2 é o aumento na sensibilidade da musculatura lisa pulmonar a estímulos nocivos. Paradoxalmente, observa-se aumento da incidência das exacerbações da asma e também aumento da morbidade e da mortalidade após uso prolongado de agonistas β_2.[44] Atribui-se este fato à perda dos efeitos broncoprotetores e broncodilatadores dos fármacos. Este fenômeno é denominado tolerância, um estado de refratariedade que ocorre após exposição prolongada a um agonista. O mecanismo básico do efeito de tolerância que envolve os receptores β-adrenérgicos ainda não é obscuro. Fatores que podem contribuir para tal efeito são infrarregulação (downregulation) do receptor em função de internalização e dessensibilização (Fig. 1-12) que pode ser devida em parte ao desacoplamento entre o receptor e a adenilil ciclase.[15] O efeito de tolerância não é causado pelo uso intermitente de agonistas β_2 de ação curta como o salbutamol, mas sim por uso contínuo de agonistas β_2 de ação prolongada.

A Food and Drug Administration (FDA) dos USA solicitou que os fabricantes de agonistas β_2 de ação prolongada coloquem um alerta em destaque quanto às informações técnicas em relação ao salmeterol e ao formoterol. Os dados para essa rotulação de advertência vieram do ensaio clínico denominado Salmeterol Multi-Center Ashtma Research Trial (SMART),[18] o qual avaliou a segurança do salmeterol no tratamento usual da asma. Os indivíduos estudados que recebiam salmeterol mostraram um pequeno, porém significativo aumento do número de casos de óbitos devidos à asma em comparação com aqueles que receberam o placebo.

Admite-se que a suprarregulação (upregulation) da fosfodiesterase-4 (a enzima responsável pela degradação do AMPc) atue na perda de efeito dos agonistas β_2. Esta hipótese levou ao desenvolvimento de inibidores de fosfodiesterase-4 como o roflumilaste e o cilomilaste. Atualmente disponíveis na Europa, esses inibidores parecem melhorar o VEF_1 em pacientes portadores de DPOC.

Excetuando-se o levossalbutamol,[iv] todos os agonistas β_2 são misturas racêmicas de enantiômeros R e S.[39] Apesar de o levossalbutamol (que é o enantiômero R do salbutamol) ser 100 vezes mais potente no receptor, o enantiômero S é metabolizado muito mais vagarosamente e permanece retido no pulmão. Dados pré-clínicos indicam relação entre o S-salbutamol com a atividade proinflamatória que pode levar à hiperreatividade brônquica. Estas atividades incluem aumento da concentração de Ca^{2+} intracelular, aumento de estímulos infamatórios, e intensificação da

[iv]Nota da Revisão Científica: Nos USA, o levossalbutamol é denominado *levalbuterol*.

ativação e recrutamento dos eosinófilos e da produção de mucina. Estas atividades pró-inflamatórias conduziram à suposição de que o enantiômero S do salmeterol era responsável pela perda de efeito observado com o uso prolongado do fármaco. Formoterol têm dois centros quirais, havendo evidências que sugerem que o S-formoterol acumula-se no tecido brônquico em comparação ao enantiômero R por causa de suas diferentes taxas de metabolização. Muitos agonistas β_2 novos de ação prolongada em desenvolvimento clínico são enantiômeros ativos puros.

Análises retrospectivas de ensaios clínicos de polimorfismos genéticos do receptor β_2 em pacientes individuais parecem sugerir que indivíduos homozigotos para arginina na posição 16 no receptor β_2 (aproximadamente 15% da população) mostram maiores taxas de exacerbação da asma do que pacientes que possuem a posição 16 ocupada por uma glicina ou indivíduos heterozigotos. Ainda não é claro o papel específico da substituição da arginina na posição 16 desse receptor no mecanismo dos agonistas β_2. Ainda são necessários mais dados para determinar se o genótipo é outro fator contribuinte para a dessensibilização do receptor.

Agentes específicos

Salbutamol. É o broncodilatador β_2-adrenérgico mais prescrito e está disponível em formas de comprimidos, comprimidos de liberação sustentada e aerossol pressurizado dosimetrado. A especificidade β_2 pulmonar é maior com o aerossol do que por via oral.[40] As reações adversas do salbutamol são similares às observadas com outros agonistas β_2-adrenérgicos.

Levossalbutamol. Trata-se do enantiômero R do salbutamol, que está disponível atualmente em forma de inalador dosimetrado e em forma de solução inalatória para nebulizadores. Como mencionado anteriormente, a vantagem potencial do levossalbutamol sobre a forma racêmica do fármaco é que ele pode exercer certa atividade broncoconstritora mediada por mecanismos não adrenérgicos. Esta atividade não é observada agudamente em seres humanos após dosagens únicas de salbutamol em comparação com o levossalbutamol, porém o metabolismo muito mais lento do enantiômero S causa sua predominância ao longo do tempo com doses repetitivas. Este acúmulo seletivo pode explicar as respostas broncoconstritoras paradoxais que ocasionalmente ocorrem com o salbutamol (e com outros agonistas β_2 racêmicos). Serão necessários outros estudos para avaliar com precisão os méritos relativos do levossalbutamol e do salbutamol na clínica.

Salmeterol. Este é um agente β_2-adrenérgico altamente seletivo, de ação prolongada, estruturalmente relacionado ao salbutamol. Em comparação com este último, o salmeterol tem maior seletividade pelo receptor β_2, porém menor eficácia intrínseca. As diferenças quanto à seletividade de receptor e à eficácia intrínseca minimizam os efeitos cardíacos adversos. O salmeterol causa broncodilatação com duração de, no mínimo, 12 horas. O início da ação deste fármaco é lento (10 minutos, aproximadamente) e a broncodilatação máxima pode levar horas para ocorrer; assim, o salmeterol não é indicado para alívio sintomático da asma aguda. Nas doses padronizadas os efeitos colaterais (p. ex., taquicardia, tremor, hipocalemia e hiperglicemia) são mínimos.

Existem várias vantagens de incorporar agonistas β_2 de ação prolongada no esquema terapêutico. Estudos clínicos mostraram maior eficácia do salmeterol sobre o salbutamol em: (1) reduzir a variação das taxas de fluxo expiratório máximo no período diurno; (2) reduzir os sintomas noturnos, as exacerbações da asma e a necessidade de medicações de emergência; e (3) aumentar a função pulmonar global.[20,49] A combinação de salmeterol com corticosteroide inalatório mostrou ser eficaz. Alguns estudos indicaram que a administração de salmeterol associada a uma dose menor de um corticosteroide causa melhora da função pulmonar em comparação com uma dose mais alta de corticosteroide isoladamente.[29,61] Além da melhor resposta fisiológica, a administração de salmeterol reduz a probabilidade de efeitos sistêmicos dos corticosteroides.

Metiprenalina[v]. Este composto é um derivado do bloqueador β-adrenérgico não seletivo isoprenalina, no qual o grupamento hidroxila é movido da posição C_4 para a C_5 do núcleo benzênico da molécula. Esta mudança estrutural produz uma ação predominantemente β_2-estimulante e também protege a metiprenalina da degradação enzimática pela COMT, prolongando a duração da ação do fármaco.

Após inalação ou administração oral desta substância obtém-se uma resposta clínica consistente. No entanto, assim como ocorre com todos os fármacos simpatomiméticos β_2-seletivos, a seletividade da ação é menos evidente quando o fármaco é administrado por via oral. A inalação produz efeito máximo após 30 a 60 minutos; a melhora dos testes de função pulmonar mantém-se por cinco horas. A taquicardia e o tremor são dois efeitos colaterais comuns, mas a incidência e a gravidade das reações cardíacas são menores do que por administração de isoprenalina.

Terbutalina. Esta substância é um congênere da metiprenalina e é de interesse clínico em função de sua prolongada duração de ação (três a seis horas), por estar disponível em formulação injetável e por possuir perfil de efeitos adversos similar ao da metiprenalina.[4] Para pacientes com asma espontânea, relata-se que a terbutalina confere maior proteção contra a broncoconstrição do que uma dose equivalente de metiprenalina. A terbutalina do inalador dosimetrado em aerossol estimula os receptores β_2 brônquicos com maior seletividade do que suas formulações orais ou parenterais. Aparentemente não se desenvolve tolerância ao aerossol, mesmo com o uso continuado ao longo de vários meses. O efeito colateral mais rotineiro das doses terapêuticas é um tremor leve que pode ser particularmente observado em pacientes idosos. Os outros efeitos adversos típicos dos bloqueadores β_2 não seletivos não são frequentes. A terbutalina é o único fármaco usado como broncodilatador que goza de bons dados de segurança quanto ao uso durante a gravidez.

Interações entre corticosteroides e agonistas β_2-adrenérgicos

Estas duas substâncias possuem diferentes mecanismos de ação e de tratamento de pacientes portadores de asma e DPOC. A administração concomitante destas duas classes de fármacos conduz a um efeito sinérgico, dado que cada fármaco aumenta a atividade do outro.[28,46] Além disso, o corticosteroides podem proteger contra a dessensibilização do receptor.[54] O gene do receptor β_2 contém diversos locais ERGs na região promotora, capacitando os corticosteroides a aumentar a taxa de transcrição de receptores β_2. Este efeito pode compensar um dos mecanismos de tolerância — a infrarregulação (*downregulation*) do receptor observada pelo uso prolongado de agonistas β_2. Após a administração de corticosteroides a eficiência do acoplamento entre o receptor β_2 e a $G_{\alpha s}$ aumenta e, como resultado, há aumento na concentração intracelular de AMPc.

Os agonistas de receptores β_2 adrenérgicos de ação prolongada podem promover a translocação do receptor de corticosteroide para o núcleo sem a presença do corticosteroide.[34] Pela associação a um corticosteroide, a translocação do receptor é acelerada, aumentando assim a taxa de expressão ERG-dependente dos genes induzíveis por corticosteroides. Uma característica patológica da asma é um aumento de massa da musculatura lisa que provoca hiperplasia e hiperatividade brônquica. A coadministração de agonistas β_2 e corticosteroides induz a p21, um inibidor quinase que restringe a hiperplasia da musculatura lisa.[53]

Outros Agonistas de Receptores Adrenérgicos

Epinefrina

A epinefrina pode ser administrada por inalação oral via nebulização ou por um inalador dosimetrado. Este último é geralmente preferido, pois é eficaz, menos caro e mais portátil. O efeito terapêutico é fraco e transitório, em comparação com os agonistas β_2 de ação mais prolongada, não suscetíveis a metabolismo pela COMT. Entre os sinais de superdosagem estão nervosismo, inquietação, insônia, irritação brônquica e taquicardia. A inalação das dosagens recomendadas podem minimizar outras reações que não a broncodilatação. Entretanto, é comum a ocorrência de palpitações e tremores, os quais se intensificam com o aumento do uso.

[v]Nota da Revisão Científica: Na literatura inglesa a metiprenalina é denominada *metaproterenol*; a isoprenalina é denominada *isoproterenol*.

A manifestação destes sinais e sintomas normalmente limita o uso deste fármaco, pois os pacientes tendem a não tolerar tais efeitos.

Reserva-se a epinefrina por via parenteral para episódios agudos de asma que necessitem de alívio imediato, quando a utilização de agonistas β_2 seletivos por via inalatória provarem-se ineficazes ou não puderem ser administrados eficientemente. Em tais casos, 0,2 a 0,5 mg podem ser injetados por via subcutânea ou intramuscular para produzir broncodilatação. Dado que a epinefrina causa estimulação de receptores α- e β-adrenérgicos, esta substância também pode melhorar a respiração por alívio da congestão da mucosa brônquica.

Efedrina

Este fármaco estimula receptores α- e β-adrenérgicos tanto por ação direta como via liberação de catecolaminas endógenas. Seus efeitos farmacológicos são similares aos da epinefrina. Antigamente a efedrina foi amplamente utilizada no tratamento da asma de grau leve a moderado devido à sua eficácia por via oral e duração de ação mais prolongada. Este fármaco não se mostra tão eficaz como a epinefrina em crises graves, pois sua ação broncodilatadora é menos potente. A efedrina pode ser administrada ao se deitar como prevenção do chiado noturno. A tendência à produção de tolerância quando utilizada por períodos prolongados tem limitado seu uso nos casos de asma crônica.

A efedrina está disponível em formulação de fármaco único ou como componente de produtos com doses fixas. Combinações frequentes eram com teofilina, sedativos ou expectorantes. Essa medicação foi amplamente usada sob forma de efedra e produtos fitoterápicos relacionados até a determinação da suspensão da venda pelo FDA.[vi]

Os efeitos adversos são similares aos da epinefrina. Além destes, pode haver estimulação do SNC. Os sinais mais comuns decorrentes dessa estimulação são nervosismo, excitação e insônia. Existem poucos motivos para recomendar-se a efedrina em detrimento dos broncodilatadores β_2-seletivos recentemente desenvolvidos.

Isoprenalina

A isoprenalina é o protótipo dos agonistas β-adrenérgicos não seletivos. Sobre receptores β_1 age aumentando a frequência e a força de contração cardíacas; age também em receptores β_2 localizados na musculatura lisa de brônquios, vasos sanguíneos e outros territórios. A inalação oral ainda é usada para tratamento de crises asmáticas, porém a isoprenalina foi amplamente substituída pelos agonistas β_2 mais seletivos. Seu início de ação é rápido, porém a duração do efeito é reduzida. A administração excessiva do fármaco pode produzir efeitos adversos tais como nervosismo, cefaleia e arritmias graves (incluindo fibrilações ventriculares), além de tolerância e perda de eficácia.

Teofilina

Mecanismo de ação

A teofilina é um alcaloide vegetal de ocorrência natural (uma metilxantina) relacionada à cafeína e à teobromina[10]. Ela causa um aumento na concentração de AMPc intracelular pela inibição das fosfodiesterases 3 e 4. Assim como descrito para os agonistas β_2-adrenérgicos, o aumento da concentração de AMPc culmina em decréscimo do Ca^{2+} intracelular disponível e relaxamento da musculatura lisa. Além da broncodilatação, a teofilina tem efeitos anti-inflamatórios que são exercidos por ação sobre as histona desacetilases (HDACs). O mecanismo de ação exato da teofilina sobre as HDACs não está completamente elucidado, porém difere do mecanismo exercido pelo corticosteroides no sentido que os esteroides recrutam HDACs para o local de transcrição ativa, sem efeito direto sobre a ativação da HDAC. As evidências disponíveis sugerem que a ação da teofilina sobre as HDAC é mais direta.[38] Em estudos de imunoprecipitação, observa-se coprecipitação de teofilina, HDACs e algumas outras proteínas nucleares com anticorpos para HDAC.[2] Este mecanismo sugere que a teofilina e os corticosteroides podem ter efeitos sinérgicos sobre processos inflamatórios. A teofilina e a dexametasona aumentam *in vitro* a repressão da liberação de citocinas inflamatórias em macrófagos e células epiteliais em extensão maior do que cada fármaco isoladamente.

Efeitos farmacológicos

A teofilina tem sido usada desde o início dos anos 1920 em função de seus efeitos broncodilatadores. Os efeitos anti-inflamatórios compreendem inibição da resposta tardia a alérgenos, redução da infiltração de eosinófilos e linfócitos $CD4^+$ nas vias aéreas, e redução da concentração de interleucina-8 e das respostas quimiotáxicas dos neutrófilos.[9] *In vitro*, a teofilina inibe a liberação de mediadores por parte de mastócitos, a liberação de espécies reativas de oxigênio provenientes de macrófagos e eosinófilos, e inibe a liberação de citocinas por monócitos e linfócitos T (Tabela 32-1).

Efeitos adversos

A teofilina tem uma janela terapêutica estreita; suas concentrações plasmáticas terapêuticas estão na faixa de 10 a 20 mg/L.[51] Em concentrações superiores a 20 mg/L podem ocorrer efeitos graves, como arritmias ventriculares, convulsões e morte. Esses efeitos podem ser precedidos por cefaleia, desconforto abdominal, secreção ácida aumentada, refluxo gastroesofágico, diurese, vômitos repetitivos e inquietação. As doses apropriadas de teofilina dependem de fatores individuais, como histórico de fumo e doenças cardíacas e hepáticas. Em função da estreita janela terapêutica é frequentemente necessário realizar monitoramento das concentrações séricas.

A teofilina não é eficaz se administrada por via inalatória; ela só é administrada por via oral. Quanto à metabolização, esta se dá pela isoenzima CYP1A2 do citocromo P450. Muitas interações medicamentosas com a teofilina envolvem inibição ou indução da enzima que metaboliza esta substância (Quadro 32-1). A inibição da CYP1A2 pode causar aumento de sua concentração plasmática, causando toxicidade; por outro lado, a indução diminui as concentrações plasmáticas, tornando-as subterapêuticas. O uso

TABELA **32-1**

Efeitos Anti-inflamatórios da Teofilina

ALVO	EFEITO
In Vitro	
Mastócitos	Diminuição da liberação de mediadores
Macrófagos	Diminuição da liberação de espécies reativas de oxigênio
Monócitos	Diminuição da liberação de citocinas
Eosinófilos	Diminuição da liberação de proteínas básicas; diminuição da liberação de espécies reativas de oxigênio
Linfócitos T	Diminuição da proliferação; diminuição da liberação de citocinas
Neutrófilos	Diminuição da liberação de espécies reativas de oxigênio
In Vivo	
Animais experimentais	Diminuição da resposta tardia a alérgenos; diminuição da exsudação de plasma (cobaias); diminuição da responsividade das vias aéreas a alérgenos e ao fator ativador de plaquetas (cobaias, ovelhas), diminuição da inflamação das vias aéreas após endotoxinas ou alérgenos (cobaias, ratos)
Pacientes asmáticos	Diminuição da resposta tardia a alérgenos; aumento de células $CD8^+$ no sangue periférico, diminuição de linfócitos T nas vias aéreas

Conforme Barnes PJ, Pauwels RA: Theophylline in the management of asthma: time for reappraisal?, *Eur Respir J* 7:583, 1994.

[vi]Nota da Revisão Científica: Também no Brasil não há atualmente preparações comerciais que contêm efedrina.

QUADRO **32-1**

Interações Medicamentosas Que Envolvem Teofilina

Podem Diminuir o Efeito nos Receptores de Adenosina
Adenosina
Diazepam
Flurazepam
Lorazepam
Midazolam

Podem Diminuir a Depuração de Teofilina
Álcool
Alopurinol
Cimetidina
Ciprofloxacina
Claritromicina
Dissulfiram
Eritromicina
Estrógenos
Fluvoxamina
Interferona alfa-2a
Metotrexato
Mexiletina
Pentoxifilina
Propafenona
Propranolol
Tiabendazol
Ticlopidina
Troleandomicina
Verapamil

Podem Aumentar a Depuração Plasmática de Teofilina
Aminoglutetimida
Carbamazepina
Fenobarbital
Fenitoína
Rifampicina
Sulfimpirazona

clínico da teofilina declinou por causa de seu potencial para toxicidade, das dificuldades com a dosagem e das numerosas interações medicamentosas.

Anticolinérgicos

Apesar da importância fisiológica dos receptores muscarínicos, em geral não se usam fármacos com ação sobre tais receptores, em função da dificuldade de atuação em órgãos ou tecidos específicos. A vantagem de atingir o sistema respiratório é através da via de administração (inalatória). O mecanismo de ação dos fármacos anticolinérgicos em doenças respiratórias é pelo antagonismo competitivo da acetilcolina nos receptores muscarínicos M_3 nas células da musculatura lisa pulmonar,[35] causando broncodilatação.

Existem atualmente dois broncodilatadores anticolinérgicos disponíveis, o ipratrópio e o tiotrópio.[25] Estes agentes são congêneres da atropina sintéticos derivados de amônio quaternário. Sua absorção para a corrente sanguínea após administração por via inalatória é mínima. As diferenças entre esses fármacos residem em sua farmacocinética. A meia-vida da dissociação do ipratrópio dos receptores muscarínicos M_3 é de aproximadamente 20 minutos; a do tiotrópio é cerca de 35 horas. O primeiro é vendido em forma de inalador combinado com salbutamol, indicado para pacientes portadores de DPOC, para administração quatro vezes ao dia. O tiotrópio também é usado em pacientes com DPOC, mas devido à prolongada meia-vida, pode ser administrado apenas uma vez ao dia. Os efeitos adversos inerentes a ambos os fármacos incluem ressecamento moderado da boca, gustação alterada e tosse após administração.

Modificadores de Leucotrienos

Os cisteinil-leucotrienos (cis-LTs) são uma classe de moléculas lipídicas que produzem contração da musculatura lisa e secreção de muco, induzem células inflamatórias alérgicas, modulam a produção de citocinas, afetam a transmissão neural e provocam alterações estruturais nas vias aéreas.[48] A administração de cis-LTs em animais de experimentação e seres humanos produz sintomas que se assemelham a reações alérgicas e asma.

Os cis-LTs são produzidos em mastócitos, eosinófilos e macrófagos a partir do ácido araquidônico. Este ácido é clivado dos fosfolipídios da membrana e metabolizado através da via 5-lipoxigenase. O ácido araquidônico é oxidado gerando leucotrieno A_4 (LTA_4) o qual, por conjugação com glutationa, converte-se em LTC_4. Este último é transportado para o espaço extracelular e clivado gerando LTD_4 e LTE_4. Todos estes leucotrienos — LTC_4, LTD_4 e LTE_4 — contêm um resíduo cisteína e são coletivamente denominados cis-LTs. Anteriormente conhecidos como a "substância de reação lenta da anafilaxia" (SRS-A), estimulam a musculatura lisa das vias aéreas por interação com o receptor cis-LT tipo 1. Demonstrou-se que eles atuam nas respostas inflamatórias próprias da asma. Em neutrófilos e outras células inflamatórias o LTA_4 pode também ser convertido em LTB_4 pela epóxido hidrolase. Este agente tem ação quimiotáxica sobre neutrófilos e eosinófilos.

Após administração de um alérgeno em pacientes asmáticos, o lavado broncoalveolar revela aumento de cis-LTs. Tal aumento não é reduzido por tratamento com corticosteroides inalados e não se limita a estímulos nocivos: o ressecamento das vias aéreas e o exercício também estimulam sua produção. Os cis-LTs também interagem com vias inflamatórias. Observa-se liberação de cis-LTs a partir de mastócitos em resposta à ligação de IgE. Outras causas de liberação de cis-LTs são a hiperosmolaridade na asma induzida pelo exercício e a inibição de ciclo-oxigenase-1 (COX-1) na asma intolerante a fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs). Os cis-LTs também promovem a geração de quimiocinas e citocinas na musculatura lisa das vias aéreas, aumentam a expressão de receptores de histamina, amplificam os efeitos das taquicininas sobre as vias aéreas e participam nas alterações estruturais observadas na asma. Duas classes de fármacos são usadas para reduzir os efeitos da via dos leucotrienos na asma: os inibidores da geração de leucotrienos e os antagonistas de receptores para leucotrienos.[22]

A zileutona (um derivado da N-hidroxiureia) quela o ferro no local ativo da 5-lipoxigenase, bloqueando o potencial de oxirredução da enzima.[19] Esse fármaco bloqueia não somente a formação de cis-LTs como também a do LTB_4. A zileutona não é tão extensamente usada como os antagonistas de receptores de leucotrienos, provavelmente em função de sua curta meia-vida e do risco potencial de toxicidade hepática. Apresenta biodisponibilidade por via oral, sua meia-vida é de duas horas e deve ser administrada três a quatro vezes ao dia. Esta frequência de administração pode gerar problemas quanto à aderência do paciente, razão pela qual somente uma formulação de liberação prolongada está ainda em uso. Esta medicação é contraindicada em casos de doenças hepáticas, sendo necessário o monitoramento das enzimas hepáticas durante a terapia.

O montelucaste e o zafirlucaste são antagonistas seletivos do receptor cis-LT tipo 1 de membrana.[22] Ambos reduzem a hiperreatividade das vias áreas, os eosinófilos e o óxido nítrico exalado. São ativos por via oral, são administrados uma vez ao dia e em geral bem tolerados. Encontram-se concentrações elevadas de cis-LTs na asma crônica com rinite alérgica concomitante, na asma induzida pelo exercício físico e na asma sensível à aspirina, razão pela qual os antagonistas de leucotrienos podem ter efeito específico nessas condições.

Cromoglicato[vii]

Esta substância é um fármaco não esteroidal, não broncodilatador, usado para o tratamento profilático da asma. É um derivado sintético da quelina, o agente presente em extratos de *Ammi visnoga*, uma planta que produz relaxamento da musculatura lisa. Sua admi-

[vii]Nota da Revisão Científica: O cromoglicato de sódio (ou cromoglicato dissódico) na literatura inglesa aparece como *cromolina*.

nistração é feita por via inalatória. Embora seu mecanismo de ação não esteja inteiramente elucidado, sabe-se que o cromoglicato inibe a liberação de mediadores de mastócitos e outras células inflamatórias, provavelmente pela inibição do influxo de Ca^{2+}.[16,58] O fármaco inibe as respostas imediatas e tardias da asma, sendo eficaz no tratamento a longo prazo da asma crônica. Outros efeitos biológicos podem também ser relevantes para sua ação terapêutica, como a inibição de receptores presentes em fibras nervosas pulmonares aferentes, que contribuem para a broncoconstrição reflexa.

O cromoglicato não é eficaz no tratamento clínico de crises agudas de asma, incluindo o *status asmaticus*.[viii] Sua ação exclusiva é como agente profilático no tratamento de sintomas crônicos, sendo o benefício máximo obtido somente após quatro semanas de tratamento. O cromoglicato mostrou-se útil como pré-medicação antes de um exercício intenso em que o fármaco, assim como mencionado sobre o uso de esteroides ou inibidores de leucotrienos, reduz a hiperatividade das vias aéreas. Estudos a longo e a curto prazo documentaram melhora clínica com baixa incidência de efeitos colaterais em pacientes sob uso de cromoglicato. Esta medicação é uma das menos tóxicas usadas no tratamento da asma. A maioria das reações adversas é de grau leve, consistindo principalmente em chiados, tosse e ressecamento da garganta. Entretanto, houve raros relatos de eosinofilia com infiltração pulmonar, granulomatose pulmonar e desenvolvimento de reações alérgicas subagudas e agudas. Em geral, suspende-se a terapia com cromolina em qualquer paciente que mostre qualquer outra reação que não uma resposta irritativa transitória.

Durante o tratamento com cromoglicato os pacientes são mantidos sob medicação regular, tal como broncodilatadores orais. Nos pacientes em tratamento com o cromoglicato que recebem corticosteroides, tem havido relatos de menor necessidade de corticosteroide, o que permite a vários pacientes passar do esquema de doses diárias de esteroides para um programa de dias alternados ou mesmo para a total cessação do uso desses agentes. Observou-se também redução da necessidade de broncodilatadores simpatomiméticos e xantínicos. Este efeito "economizador de fármacos" é uma das maiores vantagens da terapia com o cromoglicato. Este agente está disponível normalmente sob forma de uma unidade em aerossol dosimetrado e em solução nebulizadora. A disponibilidade do cromoglicato líquido tem sido benéfica para muitos asmáticos, especialmente crianças pequenas.

Nedocromila

Trata-se de um fármaco anti-inflamatório novo e potente, com muitas propriedades e efeitos similares aos do cromoglicato.[17] A nedocromila inibe a resposta broncoconstritora imediata a um desafio alergênico provavelmente como resultado da prevenção da liberação de mediadores de monócitos. O fármaco inibe também a resposta tardia da asma. De modo semelhante ao cromoglicato, a nedocromila é essencialmente isento de toxicidade sistêmica. Ambos os fármacos encontram-se altamente ionizados (>99%) em pH fisiológico e sua incapacidade de penetração em células, além da ausência de uma via extracelular de metabolismo, fazem com que sejam eliminados sem alterações na urina (aproximadamente 80%) e nas fezes (cerca de 20%). A experiência clínica demonstra que a nedocromila é bem tolerada pela maioria dos pacientes, mas foram relatados gosto amargo e, com menor frequência, cefaleias e náuseas.

Cetotifeno

Este agente oral com atividade similar à do cromoglicato foi testado no tratamento de casos leves e moderados de asma brônquica e distúrbios alérgicos.[33] O cetotifeno possui intensa ação anti-histamínica (H_1) e potentes propriedades antianafiláticas. O efeito profilático do cetotifeno pode ser devido em parte à inibição da liberação ou da atividade de mediadores pró-inflamatórios. Algumas evidências sugerem interferência do cetotifeno no fluxo de Ca^{2+}, mas isto não parece afetar a contração da musculatura lisa.

O benefício clínico do cetotifeno em pacientes asmáticos é normalmente detectado após seis a 12 semanas de tratamento. Esta dilatada latência ainda não foi satisfatoriamente explicada. Estudos clínicos comparativos mostraram que a administração oral do cetotifeno e a inalação do cromoglicato têm eficácias similares. Assim como ocorre com o cromoglicato, um benefício importante do tratamento com o cetotifeno é que a posologia de broncodilatadores e corticosteroides pode ser reduzida durante a terapia.

O principal efeito adverso do cetotifeno é a sedação, que ocorre em 10-15% dos pacientes durante a primeira semana de tratamento. Com o passar do tempo a sonolência diminui. O fármaco é bem tolerado e a via oral é um fator positivo para a aderência do paciente. Atualmente o cetotifeno está aprovado para uso tópico no tratamento de conjuntivite alérgica.

Metotrexato

O metotrexato é um fármaco quimioterapêutico imunossupressor bem conhecido, usado para o tratamento de diversas doenças. O metotrexato inibe a enzima diidrofolato redutase prevenindo a síntese de ácidos nucleicos dependente de folato. Este fármaco é usado como coadjuvante no tratamento da asma grave dependente de glicocorticoides. As baixas doses utilizadas não inibem significativamente a síntese de ácidos nucleicos, mas possuem ação anti-inflamatória. Com frequência ocorre queda na contagem de leucócitos e é aconselhável que os pacientes sejam monitorados para detectar esta alteração. A lógica para o emprego de metotrexato no tratamento da asma veio da observação de que as doses de corticoides podem ser reduzidas quando se aplica a terapia combinada com o metotrexato. Embora alguns estudos tenham encontrado uma redução de 25% da posologia de esteroides, outros não conseguiram demonstrar esse efeito.[43] Devido ao fato de o metotrexato não produzir qualquer efeito direto sobre a função pulmonar, ele é adicionado ao tratamento unicamente por causa de seu efeito "economizador" de esteroides para pacientes não responsivos a esteroides ou para os que fazem uso de doses elevadas com efeitos colaterais adversos graves. O objetivo é conseguir a menor dose possível de esteroide oral. Baixas doses de metotrexato não estão isentas de efeitos colaterais, tendo sido observados toxicidade hepática, pneumonites e pneumonia por Pneumocystis carinii.[60] Há também uma pequena possibilidade de malignidade tardia.

Omalizumabe

A IgE, produzida por células B após sensibilização a um alérgeno, tem papel essencial na fisiopatologia das respostas alérgicas em pacientes asmáticos.[21] Estudos epidemiológicos sugerem que 60 a 80% dos pacientes com asma apresentam rinite, e que 20% a 40% dos pacientes com rinite são asmáticos. Apesar da baixa concentração de IgE no plasma, esta é altamente ativa devido ao grande número de receptores de alta afinidade presentes em mastócitos e basófilos. A ligação do alérgeno à IgE nestas células inicia a cascata de reações inflamatórias que culminam na liberação de muitos mediadores, entre os quais histamina, leucotrienos e fator ativador de plaquetas. A liberação desses mediadores acarreta obstrução das vias aéreas em função de contração da musculatura lisa, extravasamento vascular e secreção de muco.

O omalizumabe é um anticorpo anti-IgE monoclonal murino humanizado direcionado contra um epítopo sobre o fragmento da IgE que se liga às regiões receptoras de alta e baixa afinidade.[47] Esta atividade previne que a IgE livre interaja com receptores localizados em alvos celulares. O anticorpo liga-se somente à IgE livre, e não à IgE ligada a receptor. O composto não causa ligação cruzada de receptor ou desgranulação celular, o que levaria a um quadro de anafilaxia, mas causa redução de IgE livre da ordem de 99%. O omalizumabe também infrarregula (*downregulates*) a expressão de receptores em basófilos. As reduções de IgE livre e dos receptores de IgE causam inibição da inflamação mediada pela IgE.

Os efeitos adversos mais frequentes devidos ao omalizumabe compreendem nasofaringites, infecções das vias aéreas superiores, cefaleia e sinusite. Aproximadamente 0,1% dos pacientes apresenta urticária, broncoespasmo, hipotensão, síncope, angioedema de garganta ou língua e outros sintomas de anafilaxia. O início das

[viii]Nota da Revisão Científica: *Status asmaticus* (ou *status asthmaticus*, na literatura inglesa) refere-se à crise aguda prolongada, não raro refratária às medicações usuais. Há também para esta condição o uso da expressão "estado de mal asmático".

manifestações de anafilaxia pode ocorrer de duas a 24 horas após a administração da medicação. Em 2007 o FDA determinou ao fabricante incluir uma advertência em destaque na embalagem como alerta sobre a possibilidade de reação anafilática em pacientes após administração de omalizumabe.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA ASMA

A associação GINA define asma controlada quando ocorrem no máximo dois sintomas no período diurno em uma semana, sem limitação de atividades, sem sintomas noturnos, necessidade de tratamento de alívio de no máximo duas vezes em uma semana, função pulmonar adequada confirmada pelo VEF_1, e sem exacerbações. Embora esta definição de asma controlada pareça ser apenas ideal, estudos mostraram ser uma condição alcançável. O estudo GOAL (*Gaining Optimal Asthma control*) envolveu 3.421 pacientes em um ensaio prospectivo de um ano que comparou a eficácia de duas terapias:[11] doses crescentes de fluticasona isoladamente ou fluticasona combinada com salmeterol para alcançar o controle da asma tal como definido pelas diretrizes do grupo GINA. Empregando a terapia combinada, a maioria dos pacientes (80%) foi capaz de alcançar o controle da asma como definido pelas diretrizes.

O tratamento da asma evolui em passos progressivos e se baseia na gravidade da doença.[7] A fase 1 é o uso, conforme a necessidade, de um agonista β_2-adrenérgico de ação rápida. Caso o paciente apresente exacerbações, a fase 2 envolve a introdução ou de um corticosteroide inalatório em baixa dose ou um fármaco modificador de leucotrieno. Se a asma não se mantiver controlada nesta fase, indica-se introdução de outro fármaco com base na escolha feita anteriormente. As possibilidades de escolha na fase 3 compreendem um agonista β_2 inalatório de ação prolongada, um corticosteroide em doses médias ou altas, ou (caso tenha sido usado um corticosteroide inalatório em dose baixa na fase 2) um modificador de leucotrienos ou teofilina de liberação prolongada. Na fase 4 recorre-se à adição de um ou mais fármacos que não tenham sido previamente utilizados (p. ex., introdução de um modificador de leucotrienos, teofilina de liberação prolongada ou aumento da dose do corticosteroide inalatório). Na fase 5 adiciona-se ou um corticosteroide oral em dose mínima ou tratamento anti-IgE (Tabela 32-3).

Independentemente da gravidade da asma, outras medidas terapêuticas podem ser tomadas. Indica-se administração imediata de antibióticos em casos de infecções respiratórias de origem não viral. Podem usar-se sedativos para reduzir o estresse emocional, a remoção de secreções pode ser facilitada com o uso de expectorantes e, por fim, evitar o tabagismo e irritantes ou alérgenos ambientais pode auxiliar na prevenção de episódios de asma. A Tabela 32-4 lista as propriedades de fármacos comuns empregados no tratamento na asma.

TABELA **32-2**

Níveis de Controle de Asma

CARACTERÍSTICA	CONTROLADA (TODOS OS SEGUINTES))	PARCIALMENTE CONTROLADA (QUALQUER OCORRÊNCIA EM QUALQUER SEMANA)	NÃO CONTROLADA*
Sintomas diurnos	Nenhum (≤ 2/semana)	> 2/semana	≥ 3 características da coluna anterior (asma parcialmente controlada) em qualquer semana
Limitação de atividades	Nenhum	Qualquer	
Sintomas noturnos / Despertares noturnos	Nenhum	Qualquer	
Necessidade de alívio /tratamento de emergência	Nenhum (≤ 2/semana)	> 2/semana	
Função pulmonar (PFE ou VEF_1)	Normal	< 80% do previsto com base no melhor nível pessoal (se conhecido)	

Adaptado do painel de especialistas da Global Initiative for Ashtma: Global strategy for asthma management and prevention, Medical Communication Resources, 2009.
* Quaisquer exacerbações são indicativas de asma não controlada.
PFE, pico de fluxo expiratório; *VEF_1*, volume expiratório forçado em um segundo.

TABELA **32-3**

Fases da Terapia com Fármacos para o Controle da Asma

FASE 1	FASE 2	FASE 3	FASE 4	FASE 5
Um agonista β_2 de ação rápida conforme a necessidade	Além da Fase 1, adicionar um dos seguintes: CSI em dose baixa* Modificador de leucotrienos	Além da Fase 2, adicionar um dos seguintes: CSI em dose baixa combinado a um agonista β_2 de ação prolongada* CSI em dose média ou alta CSI em dose baixa combinado a um modificador de leucotrienos CSI em dose baixa combinado à teofilina de liberação programada	Além da Fase 3, adicionar um dos seguintes: CSI em dose média ou alta combinada com um agonista β_2 de ação prolongada* Modificador de leucotrienos Teofilina de liberação programada	Além da Fase 4, adicionar um dos seguintes: Glicocorticoide oral Tratamento anti-IgE

Adaptado do painel especializado da Global Initiative for Ashtma: Global Strategy for ashtma management and prevention, Medical Communication Resources, 2009. Disponível em http://www.ginasthma.org. Acessado em janeiro de 2010.
* Em cada fase o asterisco indica a opção de primeira linha.
CSI, corticosteroide inalatório.

TABELA **32-4**

Propriedades de Fármacos Comuns para Asma

CLASSE	NOME GENÉRICO REPRESENTATIVO (NOME COMERCIAL)	MECANISMO DE AÇÃO	EFEITOS TERAPÊUTICOS	EFEITOS ADVERSOS
Agonistas β_2-adrenérgicos seletivos	De ação curta: salbutamol (Aerolin) De ação prolongada: salmeterol (Serevent)	Estimulação de receptores β_2-adrenérgicos pulmonares	Broncodilatação	Taquicardia, tremores, potencial de abuso Hiperreatividade das vias aéreas
Agentes antimuscarínicos	Ipratrópio (Atrovent)	Bloqueio de receptores muscarínicos M_3	Broncodilatação, diminuição de secreções	Taquicardia, xerostomia
Metilxantinas	Teofilina (Teolong)	Inibição de fosfodiesterase, bloqueio de receptores de adenosina	Broncodilatação, efeitos anti-inflamatórios	Náuseas e vômitos, arritmias, taquicardia
Glicocorticoides inalatórios	Fluticasona (Flixotide)	Modulação da expressão gênica	Redução da inflamação das vias aéreas, controle profilático	Candidíase orofaríngea
Inibidores de síntese de leucotrienos	Zileutona*	Inibição da 5-lipoxigenase	Redução da inflamação	Hepatotoxicidade
Antagonistas de leucotrienos	Montelucaste (Singulair)	Bloqueio de receptores cis-LT 1	Redução da inflamação	Leve aumento de sintomas gastrointestinais
Derivados de quelina	Cromolina*	Desconhecido	Inibição da desgranulação de mastócitos	Espirros, queimação

*Não disponível atualmente no Brasil.

ASMA INDUZIDA POR ASPIRINA

Estima-se, através de testes de provocação oral, que a incidência de asma induzida por aspirina entre pacientes adultos com asma seja de 21%.[57] Os relatos de hipersensibilidade à aspirina são inferiores à realidade provavelmente por falta de desafio rotineiro por aspirina ou pelo não reconhecimento, por parte dos pacientes, da ocorrência de reações leves induzidas por um AINE. A asma induzida por aspirina é mais frequente em mulheres do que em homens. Os sintomas começam na idade adulta, a uma idade média de 30 anos. Os primeiros sintomas são a rinorreia e a congestão nasal com complicações de polipose nasal desenvolvendo-se em resposta à inflamação crônica. Aproximadamente 80% dos pacientes com este tipo de asma são portadores de sinusite. Esta síndrome é caracterizada por asma, pólipos nasais, reações à aspirina e sinusite eosinofílica hiperplásica crônica.

A prostaglandina E_2 (PGE_2) tem função na asma induzida por aspirina.[56] A PGE_2 é pró-inflamatória em diversas doenças, mas nos pulmões tem ação protetora contra a broncodilatação que ocorre pelo desafio com aspirina. Essa prostaglandina exerce sua atividade por ligação ao receptor prostanoide EP_3, que é expresso no epitélio brônquico e em mastócitos. Através desse receptor a PGE_2 inibe a síntese de cis-LTs, inibe a liberação de mediadores provenientes dos mastócitos e diminui o influxo de células inflamatórias. A PGE_2 é sintetizada no pulmão pelas isoformas 1 e 2 da COX. A expressão de COX-2 encontra-se diminuída em pulmões de pacientes com asma induzida por aspirina. Quando a COX-1 é inibida pela aspirina ou AINEs, a concentração da prostaglandina E_2 protetora diminui, sendo a biossíntese de PGE_2 pela COX-2 insuficiente para compensar sua falta.

Outra diferença bioquímica entre pacientes com asma que são aspirina-tolerantes e os que não o são é a expressão da 5-lipoxigenase. Em pacientes aspirina-intolerantes a 5-lipoxigenase encontra-se suprarregulada (*upregulated*), e a síntese de cis-LTs está aumentada. Esses pacientes também expressam maior quantidade de receptores para cis-LTs nas células inflamatórias nasais. Apesar de o tratamento da asma ser essencialmente igual para estes dois grupos de pacientes, os modificadores de leucotrienos, sejam eles inibidores ou antagonistas, mostraram-se eficazes em terapia de longa duração para indivíduos com hipersensibilidade à aspirina.

TRATAMENTO FARMACOLÓGICO DA DOENÇA PULMONAR OBSTRUTIVA CRÔNICA

Reconhecendo que não há cura para a DPOC, os objetivos da terapia são prevenir a progressão da doença, aliviar os sintomas, melhorar o estado geral, prevenir exacerbações, reduzir a morbidade e minimizar os efeitos colaterais adversos causados pelo ao tratamento.[26] Os agonistas de receptores β_2-adrenérgicos e os anticolinérgicos causam broncodilatação por diferentes mecanismos. Existe uma longa história terapêutica que envolve a combinação dessas duas classes de fármacos. A terapia combinada permite também a administração de doses menores, o que resulta em redução dos efeitos adversos do tratamento. A American Thoracic Society, a European Respiratory Society e a GOLD recomendam que, conforme os sintomas da DPOC progridem, o paciente deve receber tratamento com um ou mais broncodilatadores de ação prolongada. Se o paciente apresenta repetidas exacerbações, deve-se adicionar um corticosteroide inalatório como terapia regular.[59] A terapia medicamentosa deve ser combinada com cessação do tabagismo e exercícios de reabilitação pulmonar. Com a evolução da doença, o paciente necessitará de oxigenoterapia suplementar.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Visando a proporcionar cuidados odontológicos a um paciente portador de doença respiratória do modo mais eficiente e seguro possível, o dentista deve estar ciente do histórico clínico do paciente, da medicação em uso e como sua condição médica é tratada. Os fatores importantes na entrevista com o paciente são: história pregressa de exacerbações respiratórias graves repentinas, intubação prévia, admissão anterior em uma unidade de trata-

mento intensivo, histórico de duas ou mais internações ou três entradas ou mais em setor de emergência no último ano, a existência de alguma comorbidade de doença vascular, frequência de uso de inalador de agonistas β_2-adrenérgicos de ação rápida e uso atual de esteroides ou recente suspensão de uso de corticosteroides.[37] O uso de dois ou mais tubos de inalação de um agonista β_2 de ação rápida por mês indica que a condição respiratória não está bem controlada.

O dentista também deve estar ciente de que fatores do paciente como demência, doença psiquiátrica ou problemas psicossociais influem na percepção de obstrução das vias aéreas. Outras condições que colocam o paciente em risco de exacerbação de asma ou DPOC são baixo nível socioeconômico, residência urbana e uso de drogas ilícitas. Os esteroides administrados por inalação podem contribuir para que a cura de lesões da cavidade oral seja mais lenta e tornar o paciente mais suscetível a infecções fúngicas orais. Deve-se pedir ao paciente que traga ao consultório todas as medicações em uso para o problema respiratório.

Outra consideração é como o paciente reage ao atendimento. Muitos indivíduos mostram-se apreensivos e ansiosos com a iminência da visita ao consultório odontológico. Os fatores emocionais têm participação ativa no desencadeamento ou exacerbação de sintomas respiratórios. Os materiais dentários que contêm pós ou o talco das luvas de procedimento podem aumentar a obstrução das vias aéreas caso as partículas sejam inaladas. Alguns pacientes podem não suportar a posição horizontal da cadeira odontológica durante longos períodos.

A terapia analgésica para um paciente com asma deve ser escolhida com cuidado. A aspirina deve ser evitada se há pólipos nasais ou questões de intolerância ao composto ativo, pois em alguns pacientes os episódios asmáticos podem manifestar-se dentro de minutos ou até horas após a administração da substância. Pacientes asmáticos intolerantes à aspirina também podem ter reações adversas com outros AINEs. O analgésico de escolha para pacientes com asma e intolerantes à aspirina é o paracetamol. Doses elevadas de morfina podem causar obstrução brônquica por causa da liberação de histamina dos mastócitos. Os opioides também diminuem o impulso motor respiratório, o que constitui um sério risco em pacientes cuja resistência das vias aéreas seja maior do que o normal.

O estado de hipóxia presente em pacientes portadores de DPOC pode causar complicações bucais, como dificuldade de cicatrização pós-cirúrgica e de combate a infecções. A dificuldade de respirar força o paciente a respirar pela boca, o que causa xerostomia e os problemas orais associados à secura da boca. Além disto, muitas medicações comuns para pacientes com DPOC podem inibir a salivação, como os agonistas β inalatórios. Já os pacientes com enfisema avançado podem usar oxigênio portátil com uma cânula nasal.

O tabagismo de longo prazo leva o paciente portador de DPOC a aumentado risco de câncer bucal. Os dentistas podem encorajar o abandono do hábito. Em 2003, nos Estados Unidos, a American Dental Association divulgou orientações para o dentista auxiliar os pacientes em seu desejo de parar de fumar.[ix]

É importante que o dentista e todos os que trabalham em seu consultório estejam preparados para exacerbações de emergência que possam ocorrer durante a consulta. O National Asthma Education and Prevention Program do National Heart, Lung and Blood Institute dos EUA tem recomendações e orientações para tais situações.[13] O dentista deve encorajar o paciente com doença respiratória a trazer seu inalador em todos os atendimentos. O tratamento inicial recomendado para exacerbações agudas é administrar um agonista β_2 de ação curta (dois a quatro borrifos) com inalador dosimetrado a intervalos de 20 minutos. Após o tratamento inicial a resposta é avaliada como boa, regular ou insuficiente. Se a resposta for regular ou insuficiente, pode ser necessário encaminhar o paciente para um serviço de pronto atendimento. A terapia adicional pode requerer um corticosteroide oral e anticolinérgico inalatório ou agonista β_2 de ação curta inalatório. Para episódios graves, pode ser necessário administrar 0,2 a 0,5 mg de epinefrina por via subcutânea.

[ix]Nota da Revisão Científica: O leitor poderá consultar um interessante artigo sobre este ponto no *J. Am. Dent. Assoc.* **137** (2):170-179, 2006 (Disponível em http://jada.ada.org/cgi/content/full/137/2/170#BIBL, acessado em novembro de 2010).

FÁRMACOS USADOS EM DOENÇAS RESPIRATÓRIAS LEVES

Numerosos fármacos (p. ex., broncodilatadores, antitussígenos, descongestionantes nasais, esteroides intranasais, expectorantes e agentes mucolíticos) são usados para alívio de alguns sintomas incômodos de infecções respiratórias ou alergias brandas com sintomas respiratórios.

Antitussígenos

A tosse é um reflexo protetor que desobstrui o trato respiratório de secreções ou substâncias nocivas acumuladas. A tosse produtiva com a eliminação de secreção em excesso é benéfica, porém a tosse improdutiva pode dificultar o repouso e aumentar o desconforto. Um agente antitussígeno ideal deve diminuir a frequência e a intensidade da tosse, mas ao mesmo tempo permitir a adequada eliminação do excesso de secreções do trato respiratório.

Analgésicos opioides

Além de seu efeito analgésico, a maioria dos opioides também inibe a tosse. Devido aos seus efeitos colaterais adversos e possibilidade de causar dependência, os fármacos mais potentes (p.ex., morfina, hidromorfona) não são comumente usados como antitussígenos.

A codeína é o opioide mais útil para supressão da tosse, por ação no SNC sobre o centro bulbar da tosse. Em doses terapêuticas e para uso em curto prazo, o potencial de dependência é mínimo e a depressão da ventilação é incomum. A superdosagem pode redundar em depressão respiratória, convulsões, hipotensão e taquicardia.

Assim como a codeína, a hidrocodona age sobre o centro medular da tosse. A hidrocodona mostra-se três vezes mais potente que a codeína quanto à atividade antitussígena. O risco de dependência é maior, e em doses terapêuticas os efeitos adversos mais comuns são náuseas, constipação e tontura. O uso no longo prazo deve ser acompanhado de um plano de apoio à função intestinal, podendo empregar-se lactulose para aliviar a constipação.

Outros fármacos antitussígenos

Outros fármacos que agem no centro bulbar da tosse incluem o benzonatato, o dextrometorfano e a noscapina. Estes agentes geralmente produzem menos reações adversas do que os fármacos opioides tradicionais.

O benzonatato é um antitussígeno estruturalmente relacionado à tetracaína. Apesar de sua ação principal ser aparentemente a depressão do mecanismo central da tosse, também pode inibir os receptores de estiramento da mucosa respiratória. Os efeitos adversos mais comuns incluem náusea, constipação, cefaleia, sonolência e vertigem. Quando as cápsulas do medicamento são mastigadas antes de serem ingeridas pode haver congestão nasal e dormência na língua, boca e faringe.

O dextrometorfano é o metil éster do dextroisômero do opioide levorfanol, e parece ser o supressor de tosse mais popular. Em um estudo clínico, os efeitos antitussígenos de 60 mg de dextrometorfano não diferiram significativamente dos efeitos produzidos por 30 mg de fosfato de codeína.[5] Em associações de venda livre o dextrometorfano aparece em geral em combinação com outros agentes, como broncodilatadores, anti-histamínicos e expectorantes. Não tem tendência a provocar dependência nem possui propriedades analgésicas. Nas doses recomendadas os efeitos adversos são mínimos.

Por fim, a noscapina é um dos compostos de alcaloides do ópio derivados da isoquinolina. Não possui atividade analgésica ou potencial de abuso, mas é um eficiente antitussígeno com poucos efeitos adversos. Com doses elevadas há relatos de náuseas, cefaleia e sonolência. A noscapina é ocasionalmente incluída em associações medicamentosas de venda livre.

Descongestionantes Nasais

Os agentes adrenérgicos são os descongestionantes nasais mais comumente usados. Estes fármacos atuam estimulando receptores α-adrenérgicos excitatórios presentes na musculatura lisa vascular, estreitando as arteríolas dilatadas da mucosa nasal. Esta constrição reduz o fluxo sanguíneo na área edemaciada e assim amplia as passagens nasais obstruídas.

A maioria desses fármacos é usada topicamente. A aplicação tópica pode temporariamente causar sensação de agulhadas ou queimação, e ressecamento da mucosa. Após o uso de muitos desses agentes ocorre congestão de rebote, o que com frequência causa mau uso dos fármacos. O uso tópico prolongado pode ser suficientemente irritante para induzir edemaciamento crônico da mucosa nasal; nestes casos, a suspensão do uso resolve a condição.

A fenilefrina (um agonista α_1-adrenérgico seletivo) é um descongestionante amplamente usado. É menos potente que as catecolaminas, mas sua ação é mais prolongada. A pseudoefedrina é um fármaco intimamente correlacionado à fenilefrina.

A efedrina e a epinefrina são descongestionantes eficazes, mas raramente são usadas com este propósito. A efedrina pode produzir edema da mucosa nasal, taquifilaxia, estimulação do SNC, palpitações e hipertensão transitória. A epinefrina frequentemente produz congestão nasal de rebote e sintomas típicos de estimulação do SNC e do sistema cardiovascular (p.ex., ansiedade, palpitações, inquietação, tonturas e cefaleia). As reações adversas produzidas desaparecem rapidamente após suspensão da medicação.

A propilexedrina é administrada por inalação nasal. Embora possa ocasionalmente ocorrer sensação de agulhadas e queimação local, o uso clínico desse fármaco causa poucos efeitos adversos. A propilexedrina pode ser usada mesmo em pacientes em quem o efeito pressórico da efedrina deve ser evitado.

A oximetazolina é um descongestionante com duração de ação prolongada. Trata-se de um agonista α_2-adrenérgico seletivo. (Observa-se que os vasos presentes na região nasal são ricos em receptores α_2-adrenérgicos.) Está disponível em forma de solução e em spray. As reações adversas associadas à substância são brandas e incluem sensação de agulhadas e ressecamento da mucosa nasal, cefaleia, palpitações e insônia; pode ocorrer congestão nasal de rebote. Fármacos similares à oximetazolina são a nafazolina, a tetrizolina[x] e a xilometazolina.

Esteroides Intranasais

Os corticosteroides adrenais administrados sob forma de *spray* nasal são eficazes para alívio da rinite sazonal (ou intermitente) e perene (ou persistente). Estes fármacos compartilham muitas das características dos esteroides administrados por inalação para o tratamento da asma. Fármacos usados com essas finalidades são beclometasona, flunisolida, triancinolona, budesonida e fluticasona. Os benefícios terapêuticos normalmente têm início após alguns dias de uso contínuo (uma a três vezes ao dia, dependendo do fármaco), mas podem chegar a demorar três semanas para manifestar-se.

Os efeitos sistêmicos dos esteroides intranasais são mínimos quando empregados corretamente. Há relatos ocasionais de candidíase bucal e faríngea, porém o enxágue bucal auxilia na prevenção de tais ocorrências.

Expectorantes e Mucolíticos

Os agentes administrados para estimulação do fluxo de secreções no trato respiratório denominam-se *expectorantes*. Os agentes *mucolíticos* são usados para reduzir a viscosidade dessas secreções. Ambos os grupos de fármacos aumentam o movimento das secreções para cima e para fora através de movimentação ciliar e tosse.

Acredita-se que expectorantes atuam estimulando receptores localizados na mucosa gástrica, iniciando o reflexo de secreção de líquido no trato respiratório. Esta ação presumidamente aumenta o volume e diminui a viscosidade das secreções. Existem poucas evidências clínicas que fundamentem a eficácia destes agentes.

O iodeto de potássio é um exemplo de fármaco tradicionalmente usado como expectorante, apesar de existirem poucas provas de sua eficácia. Este agente é facilmente absorvido e produz reações indesejáveis com o uso prolongado. Pode haver iodismo, caracterizado por erupções cutâneas, febre, parotidite e aumento de volume das glândulas lacrimais. Pode haver também aumento de volume ou diminuição da função da tireoide. Podem desenvolver-se reações de hipersensibilidade; há relatos ocasionais de anafilaxia.

O cloreto de amônio é outro exemplo de fármaco tradicionalmente utilizado para estimular o fluxo das secreções respiratórias. Esta substância é usada mais frequentemente em associações medicamentosas; é prontamente absorvida e, caso sejam administradas doses elevadas, pode causar acidose metabólica.

A guaifenesina *(*guaiacolato de glicerila) está disponível como componente em vários xaropes e comprimidos. Em avaliações clínicas, quando comparada a um veículo controle, a guaifenesina mostrou aumentar o volume e facilitar a eliminação do escarro, reduzir a frequência e a intensidade da tosse, além de aliviar o desconforto no peito[52]. Podem ocasionalmente ocorrer irritação gastrointestinais e náuseas, mas nenhum efeito adverso mais grave está associado à guaifenesina.

FÁRMACOS QUE ATUAM NO SISTEMA RESPIRATÓRIO

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Fármacos usados em emergências	
Espírito de amônia aromático[i]	—
Doxapram[i]	—
Oxigênio	—
Corticosteroides (inalatórios, intranasais ou ambos)	
Beclometasona	Beclosol, Clenil, Miflasona, outros
Budesonida	Entocort, Budecort, Budiair, Miflonide, outros
Dexametasona	Decadron Nasal
Flunisolida[i]	—
Fluticasona	Avamys, Fluticaps, Plurais, outros
Mometasona	Nasonex, Oximax, Topison, outros
Triancinolona	Airclin, Nasacort
Broncodilatadores Adrenérgicos	
Salbutamol	Aerojet, Aerotide, Butovent Pulvinal, Aerolin, outros
Bitolterol[i]	—
Efedrina	Em associações: Inhalante Yatropan, Marax
Epinefrina	Dyspné-Inhal, Efrinalin, Epifrin
Etilefrina[ii]	Efortil, Etilefril
Formoterol	Foradil, Formare, Formocaps
Isoetarina[i]	—
Isoprenalina[i]	—
Levossalbutamol[i]	—
Metiprenalina[i]	—
Pirbuterol[i]	—
Procaterol[i]	—

[x]Nota da Revisão Científica: Também conhecida como tetraidrozolina (*tetrahydrozoline*, na literatura inglesa), embora esta forma não conste na lista DCB da Anvisa.

Nome não comercial (genérico)	*Nome comercial (marca)*
Salmeterol	Serevent
Terbutalina	Adrenyl, Bricanyl, Terbutil
Xantinas	
Aminofilina (teofilina etilenodiamina)	Aminolex, Minoton, Unifilin
Oxtrifilina[i]	—
Teofilina	Talofilina
Teofilina de liberação programada	Teolong
Agentes limitados à profilaxia ou ao tratamento de longo prazo da asma	
Cromolina[i]	—
Cetotifeno	Asdron, Neotifen, Asmifen, Zaditen, outros
Montelucaste	Singulair
Nedocromila[i]	—
Zafirlucaste	Accolate
Zileutona[i]	—
Broncodilatadores anticolinérgicos	
Atropina	Atropion, Istartrop
Ipratrópio	Ares, Atrovent, Bromovent
Tiotrópio	Spiriva
Antitussígenos	
Benzonatato[i]	—
Caramifeno[i]	—
Codeína	Codein; em associação: Belacodid
Dextrometorfano	Em associações: Silencium, Trimedal Tosse
Difenidramina	Em associações: Benatux, Notuss, Ozonyl, Tossilerg, outros
Hidrocodona[i]	—
Hidromorfona[i]	—
Noscapina[i]	—
Descongestionantes nasais	
Efedrina	Em associações: Inhalante Yatropan, Marax
Epinefrina	Dyspné-Inhal, Efrinalin, Epifrin
Nafazolina	Novosoro; em associações: Nariflux, Rino Max, Sorine, outros
Oximetazolina	Afrin, Aturgyl, Freenal, Nasivin
Fenilefrina	Fenilefrin; em associações: Anagripe, Fluviral, Naldecon, Nasaliv, outros
Propilexedrina[i]	—
Pseudoefedrina	Em associações: Dimetapp, Notuss, Polaratuss, outros
Tetrizolina[i]	—
Xilometazolina[i]	—
Xylometazoline	Otrivin
Expectorantes e mucolíticos	
Acetilcisteína	Aires, Fluimucil, Mucocetil, outros
Cloreto de amônio	Em associações: Benatux, Paratosse, Tossilerg, outros
Guaifenesina	Glyteol, Xarope Vick
Glicerol iodado[i]	—
Iodeto de potássio	Em associações: Ikaflux, M.M. Expectorante
Xarope de Ipeca[i]	—
Terpinol (terpina monoidratada)	Em associações: Ozonyl, Penetro Inalante

Notas da Revisão Científica:
[i]Não disponível atualmente no Brasil.
[ii]Etil-norepinefrina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adcock IM, Ito K, Barnes PJ: Histone deacetylation: an important mechanism in inflammatory lung diseases. *COPD* 2:445-455, 2005.
2. Anderson GP: Current issues with β_2-adrenoceptor agonists: pharmacology and molecular and cellular mechanisms. *Clin Rev Allergy Immunol* 31:119-130, 2006.
3. Anderson GP, Lindén A, Rabe KF: Why are long-acting beta-adrenoceptor agonists long-acting? *Eur Respir J* 7:569-578, 1994.
4. Arner B: A comparative clinical trial of different subcutaneous doses of terbutaline and orciprenaline in bronchial asthma. *Acta Med Scand Suppl* 512:45-48, 1970.
5. Aylward M, Maddock J, Davies DE, et al: Dextromethorphan and codeine: comparison of plasma kinetics and antitussive effects. *Eur J Respir Dis* 65:283-291, 1984.
6. Barnes PJ: Corticosteroids: the drugs to beat. *Eur J Pharmacol* 533:2-14, 2006.
7. Barnes PJ: Current therapy for asthma. In Hansel TT, Barnes PJ, editors: *New drugs for asthma, allergy and COPD*, vol 31, Basel, 2001, Karger.
8. Barnes PJ: How corticosteroids control inflammation: Quintiles Prize Lecture 2005. *Br J Pharmacol* 148:245-254, 2006.
9. Barnes PJ: Theophylline in chronic obstructive pulmonary disease: new horizons. *Proc Am Thorac Soc* 2:334-339, 2005.
10. Barnes PJ: Theophylline: new perspectives for an old drug. *Am J Respir Crit Care Med* 167:813-818, 2003.
11. Bateman ED, Boushey HA, Bousquet J, et al: Can guideline-defined asthma control be achieved? The Gaining Optimal Asthma Control study. *Am J Respir Crit Care Med* 170:836-844, 2004.
12. Bhatnagar P, Guleria R, Kukreti R: Pharmacogenomics of β_2-agonist: key focus on signaling pathways. *Pharmacogenomics* 7:919-933, 2006.
13. Blake K: Review of guidelines and the literature in the treatment of acute bronchospasm in asthma. *Pharmacotherapy* 26:148S-155S, 2006.
14. Bousquet J, Jeffery PK, Busse WW, et al: Asthma: from bronchoconstriction to airways inflammation and remodeling. *Am J Respir Crit Care Med* 161:1720-1745, 2000.
15. Broadley KJ: β-Adrenoceptor responses of the airways: for better or worse? *Eur J Pharmacol* 533:15-27, 2006.
16. Chesnutt M, Kazarys S: Asthma therapy in the nineties: focus on inflammation. *Hosp Form* 27:166-187, 1992.
17. Church M, Polosa R, Rimmer S: Cromolyn sodium and nedocromil sodium: mast cell stabilizers, neuromodulators, or anti-inflammatory drugs? In Kaliner MA, Barnes PJ, Persson CGA, editors: *Asthma: its pathology and treatment. Lung biology in health and disease*, vol 49, New York, 1991, Marcel Dekker.
18. Currie GP, Lee DK, Lipworth BJ: Long-acting β2-agonists in asthma: not so SMART? *Drug Saf* 29:647-656, 2006.
19. Currie GP, McLaughlin K: The expanding role of leukotriene receptor antagonists in chronic asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 97:731-741, 2006.

20. D'Alonzo GE, Nathan RA, Henochowicz S, et al: Salmeterol xinafoate as maintenance therapy compared with albuterol in patients with asthma. *JAMA* 271:1412-1416, 1994.
21. D'Amato G: Role of anti-IgE monoclonal antibody (omalizumab) in the treatment of bronchial asthma and allergic respiratory diseases. *Eur J Pharmacol* 533:302-307, 2006.
22. Dahlen SE: Treatment of asthma with antileukotrienes: first line or last resort therapy? *Eur J Pharmacol* 533:40-56, 2006.
23. Derendorf H: Pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of inhaled corticosteroids in relation to efficacy and safety. *Respir Med* 91(Suppl A):22-28, 1997.
24. Derendorf H, Nave R, Drollmann A, et al: Relevance of pharmacokinetics and pharmacodynamics of inhaled corticosteroids to asthma. *Eur Respir J* 28:1042-1050, 2006.
25. Disse B, Speck GA, Rominger KL, et al: Tiotropium (Spiriva): mechanistical considerations and clinical profile in obstructive lung disease. *Life Sci* 64:457-464, 1999.
26. Donohue JF: Combination therapy for chronic obstructive pulmonary disease: clinical aspects. *Proc Am Thorac Soc* 2:272-281, 2005.
27. Eder W, Ege MJ, von Mutius E: The asthma epidemic. *N Engl J Med* 355:2226-2235, 2006.
28. Ernst P, McIvor A, Ducharme FM, et al: Safety and effectiveness of long-acting inhaled β-agonist bronchodilators when taken with inhaled corticosteroid. *Ann Intern Med* 145:692-694, 2006.
29. Faurschou P, Steffensen I, Jacques L: Effect of addition of inhaled salmeterol to the treatment of moderate-to-severe asthmatics uncontrolled on high-dose inhaled steroids. European Respiratory Study Group. *Eur Respir J* 9:1885-1890, 1996.
30. Foe K, Brown KF, Seale JP: Comparative kinetics of metabolism of beclomethasone propionate esters in human lung homogenates and plasma. *J Pharm Sci* 89:1143-1150, 2000.
31. Giembycz MA, Newton R: Beyond the dogma: novel β_2-adrenoceptor signalling in the airways. *Eur Respir J* 27:1286-1306, 2006.
32. Global Initiative for Asthma expert panel: *Global strategy for asthma management and prevention*, Medical Communications Resources, 2009 update. Available at http://www.ginasthma.org. Accessed January 16, 2010.
33. Grant SM, Goa KL, Fitton A, et al: Ketotifen: a review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in asthma and allergic disorders. *Drugs* 40:412-448, 1990.
34. Green SA, Spasoff AP, Coleman RA, et al: Sustained activation of a G protein-coupled receptor via "anchored" agonist binding: molecular localization of the salmeterol exosite within the β_2-adrenergic receptor. *J Biol Chem* 271:24029-24035, 1996.
35. Gross NJ: Anticholinergic agents in asthma and COPD. *Eur J Pharmacol* 533:36-39, 2006.
36. Hanania NA, Chapman KR, Kesten S: Adverse effects of inhaled corticosteroids. *Am J Med* 98:196-208, 1995.
37. Hupp W: Dental management of patients with obstructive pulmonary diseases. In Hupp J, editor: *Medical conditions and their impact on dental care*, New York, 2006, Elsevier.
38. Ito K, Lim S, Caramori G, et al: A molecular mechanism of action of theophylline: induction of histone deacetylase activity to decrease inflammatory gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A* 99:8921-8926, 2002.
39. Kelly HW: Risk versus benefit considerations for the β_2-agonists. *Pharmacotherapy* 26:164S-174S, 2006.
40. Louie S, Yoneda KY, Kenyon NJ: Treatment of asthma in adults. In Gershwin ME, Albertson TE, editors: *Bronchial asthma: principles of diagnosis and treatment*, ed 4, Totowa, NJ, 2001, Humana.
41. MacNee W: Pathogenesis of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2:258-266, 2005.
42. Man SF, Sin DD: Inhaled corticosteroids in chronic obstructive pulmonary disease: is there a clinical benefit? *Drugs* 65:579-591, 2005.
43. Marin MG: Low-dose methotrexate spares steroid usage in steroid-dependent asthmatic patients: a meta-analysis. *Chest* 112:29-33, 1997.
44. McGraw DW, Almoosa KF, Paul RJ, et al: Antithetic regulation by β-adrenergic receptors of Gq receptor signaling via phospholipase C underlies the airway β-agonist paradox. *J Clin Invest* 112:619-626, 2003.
45. Murray CJ, Lopez AD: Evidence-based health policy—lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science* 274:740-743, 1996.
46. Naedele-Risha R, Dorinsky P, Craig TJ: Dual components of optimal asthma therapy: scientific and clinical rationale for the use of long-acting β-agonists with inhaled corticosteroids. *J Am Osteopath Assoc* 101:526-533, 2001.
47. Nowak D: Management of asthma with anti-immunoglobulin E: a review of clinical trials of omalizumab. *Respir Med* 100:1907-1917, 2006.
48. Ogawa Y, Calhoun WJ: The role of leukotrienes in airway inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 118:789-798; quiz 799-800, 2006.
49. Pearlman DS, Chervinsky P, LaForce C, et al: A comparison of salmeterol with albuterol in the treatment of mild-to-moderate asthma. *N Engl J Med* 327:1420-1425, 1992.
50. Rahman I, Adcock IM: Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur Respir J* 28:219-242, 2006.
51. Reilly K, Salluzzo R: Theophylline toxicity. *Resid Staff Physician* 37:55-57, 1991.
52. Robinson RE, Cummings WR, Deffenbaugh EB: Effectiveness of guaifenesin as an expectorant: a cooperative double blind study. *Curr Ther Res* 22:284-296, 1977.
53. Roth M, Johnson PRA, Rüdiger JJ, et al: Interaction between glucocorticoids and β_2 agonists on bronchial airway smooth muscle cells through synchronised cellular signalling. *Lancet* 360:1293-1299, 2002.
54. Sin DD, Man SF: Corticosteroids and adrenoceptor agonists: the compliments for combination therapy in chronic airways diseases. *Eur J Pharmacol* 533:28-35, 2006.
55. Sin DD, Man SF: Pharmacotherapy for mortality reduction in chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 3:624-629, 2006.
56. Stevenson DD, Szczeklik A: Clinical and pathologic perspectives on aspirin sensitivity and asthma. *J Allergy Clin Immunol* 118:773-786, 2006.
57. Szczeklik A, Sanak M: The broken balance in aspirin hypersensitivity. *Eur J Pharmacol* 533:145-155, 2006.
58. Thompson N: Non-steroidal prophylactic agents: mode of action and place in management. In Clark TJ, Godfrey S, Lee T, editors: *Asthma*, London, 2000, Arnold.
59. van Schayck CP, Reid J: Effective management of COPD in primary care—the role of long-acting beta agonist/inhaled corticosteroid combination therapy. *Prim Care Respir J* 15:143-151, 2006.
60. Wenzel SE: New approaches to anti-inflammatory therapy for asthma. *Am J Med* 104:287-300, 1998.
61. Woolcock A, Lundback B, Ringdal N, et al: Comparison of addition of salmeterol to inhaled steroids with doubling of the dose of inhaled steroids. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1481-1488, 1996.

BIBLIOGRAFIA

Adcock IM, Caramori G, Chung KF: New targets for drug development in asthma, *Lancet* 372:1073-1087, 2008.

Mahmoudi M, editor: *Allergy and asthma: practical diagnosis and management*, New York, 2008, McGraw Hill Medical.

CAPÍTULO 33

Fármacos que Atuam no Trato Gastrintestinal

DAVID H. SHAW

Os fármacos que exercem efeito no trato gastrintestinal estão entre os fármacos mais frequentemente utilizados. Estima-se que as doenças digestivas afetem 60 a 70 milhões de pessoas nos Estados Unidos a cada ano, com custo anual direto de mais de $ 85 bilhões.[23] Há grande probabilidade de que um paciente que chega ao consultório dentário esteja sob regime de um ou mais destes agentes. Incluídos neste grupo de fármacos estão os anticolinérgicos, anti-histamínicos, antiácidos, inibidores da bomba de prótons (IBPs), antieméticos, laxantes, antidiarreicos ou fármacos antiespasmódicos e estimulantes gastrintestinais. Alguns destes fármacos estão disponíveis para a venda isentos de prescrição médica (OTC) e podem ser utilizados a critério do paciente.

Os dentistas são propensos a prescrever alguns destes fármacos para modificar a função da glândula salivar ou reduzir náuseas e vômitos. O conhecimento do uso destes fármacos pelo paciente ajuda o dentista a entender melhor a situação médica do paciente, orientar as decisões sobre o tratamento, como, por exemplo, a posição da cadeira, e pode influenciar na escolha do agente terapêutico odontológico. A alteração gastrintestinal que surge durante evolução de tratamento odontológico pode ser atribuída, ou relacionada, a um destes agentes.

Vários fármacos discutidos aqui estão descritos em detalhes em outras partes do livro. Este capítulo enfoca os fármacos utilizados exclusivamente por seu efeito no trato gastrintestinal e fármacos com amplo espectro de atividade que possuam aplicações nas alterações gastrintestinais. Os fármacos que agem no trato gastrintestinal, e que são frequentemente utilizados em odontologia, para modificar a atividade da glândula salivar ou para reduzir náuseas e vômitos induzidos por fármaco, estão listados na Tabela 33-1.

HIPERACIDEZ GÁSTRICA, DOENÇA DO REFLUXO GASTROESOFÁGICO E DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

Condições de acidez gástrica como azia (pirose), dispepsia (indigestão), refluxo gastroesofágico e doença ulcerosa péptica (DUP) (gástrica ou duodenal) são frequentemente tratadas com fármacos que reduzem a acidez gástrica ou que promovem citoproteção da mucosa gastrintestinal. Em todas estas condições, o desconforto do paciente primeiramente resulta dos efeitos cáusticos do ácido gástrico ao esôfago ou por sobrepujar o sistema de defesa da mucosa gastrintestinal, ou ambos. Nos Estados Unidos, a azia tem sido descrita por ocorrer pelo menos uma vez ao mês em 44% dos adultos, pelo menos uma vez na semana em 14%, e pelo menos uma vez ao dia em 7%.[12] Azia é o termo comum para descrever a sensação de queimação que geralmente surge a partir da área mais baixa da caixa torácica (subesternal) e desloca-se para cima em direção ao pescoço. Isso ocorre mais frequentemente após 2 horas da ingestão de alimento, ou ao deitar-se, ou ao curvar-se. Os sintomas são causados pelo refluxo anômalo do conteúdo gástrico, ou por refluxos gasosos provenientes do estômago. A azia, que é frequente e persistente, é o sintoma mais comum da doença do refluxo gastroesofágico (DRGE). A DRGE é uma das doenças digestivas comuns entre adultos nos Estados Unidos, com mais de 19 milhões de casos anualmente.[25] Os sintomas da DRGE, como a azia, estão entre as causas mais comuns de consulta ao médico da atenção primária.

A DUP é enfermidade comum que afeta 10% a 15% da população, em algum momento da vida. Houve ano em que aproximadamente 15 milhões de pessoas nos Estados Unidos apresentaram DUP.[23] Embora a DUP seja condição dolorosa que pode alterar seriamente a qualidade de vida, ela raramente é fatal. Economicamente, é uma das principais doenças, com custo anual direto nos Estados Unidos de mais de $3 bilhões, não incluindo os dólares perdidos na redução de salários e na produtividade de trabalho.[25] As úlceras pépticas são caracterizadas pela cicatrização e recorrência espontânea. A complicação primária é a hemorragia, que pode ser ameaçadora à vida se não detectada ou ignorada. A perfuração da parede gastrintestinal, que ocorre menos frequentemente, esclarece a maioria dos mais de 4.000 óbitos por estas doenças a cada ano nos Estados Unidos.[10]

Durante a maior parte do século XX, a terapia para DUP foi direcionada para a supressão da secreção ácida ou neutralização do ácido secretado. Tal conduta foi baseada na suposição errônea de que a úlcera só se desenvolve em consequência do aumento da secreção ácida gástrica. As causas primárias da DUP são atualmente conhecidas por estarem relacionadas à exposição da mucosa ao ácido gástrico e pepsina, com forte associação com a infecção por *Helicobacter pylori* ou com a diminuição das defesas das mucosas normais, pelo uso de fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).[10] O *H. pylori* infecta mais da metade da população dos Estados Unidos com mais de 50 anos e responde por 80% de todas as úlceras estomacais e mais de 90% de todas as úlceras duodenais.[3] Pelo fato de uma porcentagem relativamente pequena de pacientes infectados por *H. pylori* desenvolver DUP em sua vida, outros fatores devem desempenhar papel no desenvolvimento desta doença. Embora o *H. pylori* seja encontrado na saliva, a relação entre sua presença na boca e a infecção no estômago é desconhecida. A cavidade oral pode ser reservatório permanente para *H. pylori*, e o contato pessoal deve ser a maneira mais provável de transmissão.[26]

TABELA **33-1**

Fármacos Úteis em Odontologia que Afetam o Trato Gastrintestinal

USO TERAPÊUTICO	FÁRMACO	DOSE (mg)*
Sialogogo	Cloridrato de pilocarpina (Salagen®)	5†
	Cloridrato de cevimelina (Evoxac®)	30†
Antissialogogo	Sulfato de atropina (Atropion®)	0,3—1,2
	Hidrobrometo de escopolamina (Escopace®)	0,4—0,8
	Glicopirrolato (Robinul®)	1—2
	Brometo de propantelina	7,5—30
Antiemético	Dimenidrinato (Dramanime®) (Dramin®)	50—100
	Cloridrato de meclizina (Antivert®)	25—50
	Cloridrato de prometazina (Fenergan®)	25

*Adulto, via oral.
†Discutido no Capítulo 8.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA REDUZIR A ACIDEZ GÁSTRICA E TRATAR A DOENÇA ULCEROSA PÉPTICA

Inibidores da Bomba de Prótons

Os IBPs são fármacos que irreversivelmente inibem a H^+/K^+-adenosina trifosfato ativada (H^+,K^+-ATPase, frequentemente chamada de bomba de prótons) na célula parietal gástrica (Fig. 33-1), que é a via final comum para a secreção ácida. Os IBPs tornaram-se a categoria de fármacos de escolha para o tratamento de doença gastrintestinal relacionada à acidez, tais como a DUP e a DRGE. Os IBPs estão entre os fármacos mais amplamente vendidos, devido à sua relevante eficácia e segurança. Atualmente, cinco membros da categoria dos IBPs estão disponíveis por prescrição nos Estados Unidos: esomeprazol, lansoprazol, omeprazol, pantoprazol e rabeprazol (Tabela 33-2). O omeprazol é disponível como medicamento isento de prescrição médica (OTC). Quando utilizados por via oral, todos os cinco agentes reduzem efetivamente a secreção ácida basal e a estimulada. Eles agem por tempo maior e são substancialmente mais potentes que os antagonistas dos receptores H_2 de histamina, no tratamento de curto prazo da DUP e DRGE, e no alívio da azia.

Os IBPs são administrados como pró-fármacos inativos que se acumulam seletivamente no meio ácido dos canalículos secretores da célula parietal gástrica. O IBP é rapidamente protonizado e convertido na forma ativa do fármaco. Visto que os IBPs ligam-se covalentemente às bombas de prótons ativas, a síntese de novas bombas ou a ativação das bombas inativas tornam-se necessárias para a atividade de restauração. Esta inibição irreversível da bomba explica por que a duração da ação desta categoria estende-se para além de sua meia-vida de eliminação de 0,5 a 2 horas (Tabela 33-2). Os IBPs são mais bem tolerados com o estômago vazio (o alimento pode diminuir a biodisponibilidade em mais de 50%), uma vez ao dia, 1 hora antes da refeição, para que o pico da concentração sérica coincida com a ativação máxima das bombas de prótons.

Os efeitos adversos mais comuns relatados com os IBPs são cefaleia, diarreia e náuseas, mas a frequência é só um pouco maior que o placebo. O uso a longo prazo dos IBPs pode causar leve aumento na gastrina sérica. Esta informação gera interesse a respeito de neoplasias induzidas pela gastrina, que têm sido relatadas em modelos animais. Os IBPs estão disponíveis por mais de 20 anos e, até o momento, nenhum deles foi associado a risco aumentado de câncer gástrico em pacientes que fazem uso desta terapia por longo prazo. Preocupações mais recentes estão relacionadas a algumas publicações sobre os IBPs, particularmente em doses elevadas, que estariam associados a risco aumentado de fratura do quadril, por interferirem na absorção de Ca^{++}, induzindo à hipocloridria[31] e com risco aumentado no desenvolvimento de doença associada ao *Clostridium difficile* adquirida na comunidade.[22]

Todos os IBPs aumentam o pH gástrico e podem alterar a absorção de fármacos que sejam bases ou ácidos fracos, ou formulados como dependente do pH, produtos de liberação controlada. A absorção da aspirina, da digoxina e do midazolam pode estar aumentada, e a absorção do cetoconazol pode estar diminuída quando administrado junto com IBP. A significância clínica destas alterações é desconhecida. Os IBPs podem também alterar o metabolismo hepático de outras medicações. Todos os IBPs são metabolizados em estágios variados pelos citocromos P450 hepáticos, incluindo CYP2C19 e CYP3A4, e podem interferir nas medicações metabolizadas pelas mesmas enzimas. O omeprazol mostrou-se inibidor progressivo do metabolismo do diazepam, da varfarina (Coumadin®) e da fenitoína.[24] Apesar desta preocupação, poucas interações farmacológicas clinicamente significativas têm sido apresentadas, dada a enorme popularidade dos IBPs.

Anti-histamínicos do Receptor H_2

A histamina é um dos mediadores primários da secreção de ácido gástrico, junto com a acetilcolina e a gastrina. A via final comum é através da bomba de prótons (Fig. 33-1). Como discutido no

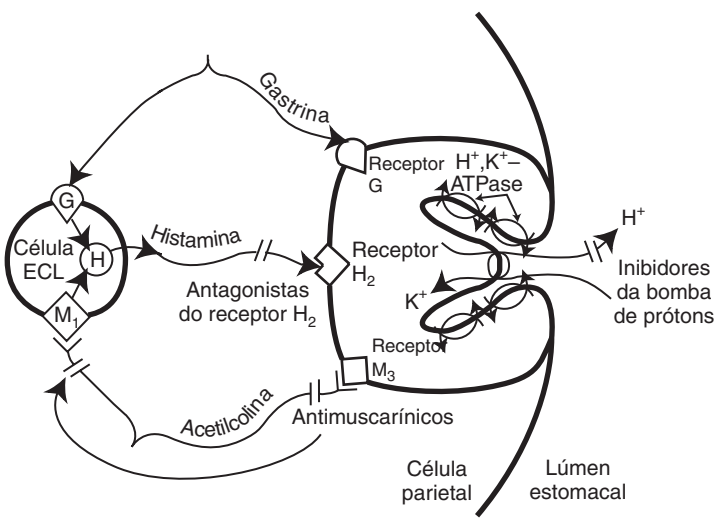


FIGURA **33-1** O controle fisiológico da secreção de H^+ pela célula parietal gástrica, com a localização da ação dos principais fármacos antissecretores. Incluem-se uma célula endócrina que secreta histamina (célula tipo enterocromafim [ECL]) e uma célula parietal secretora de ácido.

Capítulo 22, os receptores H_2 estão localizados nas membranas das células parietais secretoras de ácido do estômago. Os anti-histamínicos do receptor H_2 (habitualmente chamados de bloqueadores H_2) são antagonistas competitivos reversíveis da histamina no receptor H_2. A duração e o grau de supressão ácida são dose-dependentes. Eles são agentes altamente seletivos, de modo que não afetam os receptores H_1, e não são anticolinérgicos. A cimetidina, o primeiro destes fármacos a ser amplamente utilizado, revolucionou o tratamento das úlceras duodenais. Com o reconhecimento do papel do *H. pylori* na DUP e a introdução dos IBPs, o uso de antagonistas H_2 declinou consideravelmente.

Uma única dose rotineira de qualquer um dos antagonistas H_2 atualmente disponíveis, com ou sem prescrição nos Estados Unidos, incluindo cimetidina, famotidina, nizatidina e ranitidina (Tabela 33-3), inibe de 60% a 70% do total da secreção ácida em 24 horas. Estes agentes são particularmente efetivos para inibir a secreção ácida noturna, a qual é mais estimulada pela histamina. A secreção ácida induzida pela alimentação é mais estimulada pela gastrina e acetilcolina, e é menos inibida pelos bloqueadores H_2.

Os antagonistas H_2, além de suas ações antissecretoras, também aceleram a cicatrização da úlcera pela indução da síntese de prostanoides endógenos. Pacientes com úlceras duodenais não tratadas apresentam síntese de prostanoides gástricos significativamente menor do que ocorre em indivíduos normais, e pacientes sob terapia com AINEs a longo prazo mostram inibição quase completa da síntese de prostanoides pela mucosa gástrica. Estes achados sugerem que a síntese diminuída de prostanoides endógenos possa contribuir para a patogênese da lesão da mucosa.

Os bloqueadores H_2 são normalmente administrados por via oral. A atividade antissecretora, geralmente, começa 1 hora após sua administração e persiste por 6 a 12 horas. Eles apresentam biodisponibilidade oral de 40% a mais de 90%, alcançando o pico de concentração plasmática em 0,5 a 3 horas, e são eliminados com meia-vida final de 1,5 a 3 horas (Tabela 33-3). Esses fármacos são submetidos a metabolismo parcial no fígado; o resíduo do fármaco original é eliminado inalterado pelos rins. A duração de efetividade varia com o fármaco, sua dose, e com a condição médica que está sendo tratada, variando de 4 horas para baixa dose de cimetidina, em transtornos de hipersecreção, até 24 horas para todos estes agentes, quando utilizados para tratar úlcera duodenal e gástrica.

Estudos comparativos de bloqueadores H_2 mostraram que os quatro fármacos desta categoria são essencialmente iguais na efetividade clínica em relação ao tratamento da úlcera, mesmo que eles expressem potências variadas em suas capacidades para bloquear a secreção ácida gástrica estimulada pela pentagastrina em laboratório de pesquisa. A cimetidina parece única dentre os bloqueadores H_2 ao exercer efeitos biológicos que não estão relacionados à ocupação do receptor H_2 gástrico. A terapia com cimetidina, particularmente quando prolongada e em doses elevadas, pode causar efeitos antiandrogênicos. Estes efeitos, reversíveis, resultam da capacidade da cimetidina em competir com a diidrotestosterona no sítio de ligação dos andrógenos, e em inibir o metabolismo CYP do estradiol.[13] Homens tratados com altas doses de cimetidina por longo período de tempo podem apresentar impotência e desenvolvimento de ginecomastia, enquanto as mulheres podem desenvolver galactorreia. A substituição da cimetidina pela ranitida reverte esses efeitos; nenhum efeito antiandrogênico foi relatado após doses terapêuticas de famotidina ou nizatidina.

É importante para o dentista conhecer a capacidade da cimetidina em diminuir a biotransformação oxidativa hepática de vários destes fármacos, incluindo lidocaína e diazepam. A cimetidina e a ranitidina são ligantes para múltiplas enzimas CYP (Tabela 2-3), com a cimetidina apresentando maior afinidade e inibição da atividade da enzima microssomal hepática muito mais ampla. O uso clínico da ranitidina, da famotidina e da nizatidina não parece ter efeito significativo sobre o metabolismo e a eliminação de outros fármacos.

O amplo uso de cimetidina tem mostrado várias manifestações sobre o sistema nervoso central (SNC) (p. ex., cefaleia, letargia, confusão, esquecimento), especialmente em pacientes mais idosos. A insuficiência renal no paciente idoso pode contribuir para estas reações. Efeitos similares são relatados para ranitidina e famotidina, mas parecem ser menos comuns.

Antibióticos

A evidência de que a DUP (e gastrite, e possivelmente adenocarcinoma gástrico) está diretamente relacionada à infecção pelo microrganismo gram-negativo *H. pylori* está atualmente bem esta-

TABELA 33-2

Comparação dos Inibidores da Bomba de Prótons

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDADE (%)	PERÍODO DE PICO PLASMÁTICO (h)	MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO (h)	INTERVALO DE DOSE ORAL (h)
Esomeprazol (Nexium®)	>50	1,5	1,7	24
Lansoprazol (Prevacid®)	>80	1,7	1,5	24
Omeprazol (Prilosec®)	35	0,5-3,5	0,5-1	24
Pantoprazol (Protonix®)	>77	2,4	1	24
Rabeprazol (Aciphex®)	52	2-5	1-2	24

TABELA 33-3

Comparação dos Anti-histamínicos H_2

FÁRMACO	BIODISPONIBILIDADE (%)	PERÍODO DE PICO PLASMÁTICO (h)	MEIA-VIDA DE ELIMINAÇÃO (h)	INTERVALO DE DOSE ORAL (h)*
Cimetidina (Tagamet®)	60—70	0,75—1,5	2	6—24
Famotidina (FAMOX®) (Pepcid®)	40—45	1—3	3	12—24
Nizatidina (Axid®)	>90	0,5—3	1,5	12—24
Ranitidina (Zantac®)	50—60	1—3	2,5	12—24

*Para tratamento de úlcera duodenal ou gástrica.

belecida. Culturas retiradas de material de biópsia são positivas para *H. pylori* em aproximadamente 95% das amostras de úlceras duodenais e 75% das amostras de biópsias retiradas de úlceras gástricas, comparadas com a incidência de aproximadamente 25% em indivíduos controles assintomáticos.[5]

Estes achados têm levado ao uso rotineiro de terapia com antibiótico para erradicar a úlcera gástrica e duodenal. Reduções significativas nos sintomas clínicos e evidências histológicas das úlceras têm sido obtidas. A atual base da terapia para úlceras pépticas relacionadas com o *H. pylori* envolve esquema triplo de um IBP (p. ex., lansoprazol) com dois antibióticos, claritromicina e amoxicilina. Este esquema de tratamento resulta na erradicação do microrganismo em mais de 80% dos pacientes[9], embora a taxa de sucesso tenha diminuído por causa do aumento da resistência à claritromicina.[6] Os IBPs não só desempenham propriedades antissecretoras, mas também podem intensificar a cicatrização pelas propriedades diretas anti-*H. pylori*. Outros métodos terapêuticos incluem a adição de subsalicilato de bismuto ao esquema (terapia quádrupla) ou substituição por um antibiótico diferente, como a levofloxacina ou o metronidazol.[9] Em pacientes com DUP induzida por AINEs, a cicatrização rápida inicia-se, usualmente, com o uso de um IBP e com a interrupção do AINE. Futuros estudos são necessários para determinar a exata interação entre a infecção bacteriana e outros fatores prognósticos (p. ex., fumo, álcool, AINEs), implicados na formação da úlcera.

Antiácidos Gástricos

Os antiácidos gástricos são bases fracas que diminuem ou neutralizam o ácido clorídrico gástrico (HCl) para formar sal e água, e reduzir a acidez gástrica. Eles são úteis no tratamento da DUP, da azia, da DRGE e da dispepsia causada pela hiperalimentação ou ingestão de certos alimentos. Pela neutralização ácida, os antiácidos reduzem secundariamente a atividade proteolítica da pepsina, que é completamente inativada em pH maior que 4. O uso excessivo dos antiácidos é desencorajado, pois essa neutralização excessiva pode estimular rebote ácido; esta resposta pode ter pequena significância clínica, já que a carga ácida adicionada provavelmente é compensada pela proteção do antiácido. Todos os antiácidos podem afetar a absorção de outras medicações pela ligação direta com os fármacos ou pelo aumento do pH gástrico, alterando a dissolução/solubilidade do fármaco. Em particular, os antiácidos não devem ser oferecidos dentro de 2 horas de uma dose de antibióticos como tetraciclina ou fluorquinolônicos.

Os antiácidos também podem intensificar a cicatrização da úlcera, independentemente da sua propriedade de neutralização ácida, pelo aumento dos mecanismos de defesa da mucosa. Eles podem estimular a produção de prostaglandinas ou ligar-se a substâncias não identificáveis, que podem ser danosas à mucosa, ou ambos. As prostaglandinas são conhecidas por inibirem a secreção ácida gástrica e por exercerem propriedades citoprotetoras. Administradas juntas, o efeito total da terapia antiácida é muito mais complexo que a simples neutralização.

Os antiácidos apresentam rápido início de ação, que depende da rapidez com que o produto se dissolve no ácido gástrico. Em geral, as suspensões de antiácidos dissolvem-se mais facilmente que os comprimidos ou os pós para obtenção de resposta mais rápida. A duração da ação de um antiácido no estômago é influenciada pelo tempo de esvaziamento gástrico, o qual é retardado pela presença de alimento no estômago e pela variabilidade da capacidade secretora gástrica do paciente. Em geral, os antiácidos ingeridos com o estômago vazio apresentam duração da ação de aproximadamente 30 minutos, enquanto os antiácidos ingeridos após refeição completa podem neutralizar o ácido por 3 horas. Quatro compostos primários são utilizados atualmente, sozinhos ou em combinações, nos produtos antiácidos: bicarbonato de sódio, sais de Mg^{++}, sais de alumínio e carbonato de cálcio. A seguir, mostramos uma discussão destas preparações antiácidas frequentemente utilizadas:

Bicarbonato de sódio

O bicarbonato de sódio é facilmente disponível na forma isolada ou em combinação com outros produtos. Este reage quase instantaneamente para neutralizar o HCl, produzindo CO_2 e NaCl. A formação do CO_2 resulta em eructação e distensão gástrica. O bicarbonato de sódio é referido como antiácido "sistêmico", já que sua fração não reativa é rapidamente absorvida para a circulação e pode alterar o pH sistêmico. O potencial de sobrecarga de Na^+ e a ocorrência de alcalose sistêmica limitam seu uso para o alívio da indigestão, a curto prazo. A sobrecarga de Na^+, resultante do uso repetido de doses elevadas, pode contribuir para a retenção de fluidos, edema, hipertensão, insuficiência cardíaca congestiva e insuficiência renal. O bicarbonato de sódio é contraindicado em pacientes com dieta restrita em sódio.

Sais de Mg^{++}

Vários sais de Mg^{++} (carbonato, hidróxido, óxido, trissilicato) apresentam propriedades antiácidas. O hidróxido de magnésio (leite de magnésia) é utilizado mais frequentemente e tem início de ação mais rápido e maior capacidade de neutralização. Ele reage lentamente com o HCl para formar $MgCl_2$ e água. Não é gerado CO_2. O risco de sobrecarga de Mg^{++} é baixo e significativo apenas em pacientes com insuficiência renal. Uma desvantagem é seu efeito laxativo, e poucos pacientes com úlcera podem tolerá-lo como único antiácido por qualquer período de tempo.

O trissilicato de magnésio é mais fraco que o hidróxido de magnésio, e há necessidade de quantidade maior deste fármaco para o mesmo grau de neutralização. Seu início de ação é lento, e ele reage com o ácido gástrico para formar dióxido de silício no estômago. Foram relatados cálculos renais de silicato após seu uso prolongado. Geralmente, é usado em combinação com outros antiácidos, como hidróxido de alumínio, carbonato de cálcio e carbonato de magnésio.

Sais de alumínio

O alumínio pode ser administrado sob várias formas de sais (aminoacetato, carbonato, hidróxido, fosfato), mas o gel de hidróxido de alumínio é o antiácido mais potente e mais frequentemente utilizado. O hidróxido de alumínio dissolve-se lentamente, é parcamente absorvido, e reage com HCl para formar $AlCl_3$ e água. Da mesma forma que os sais de Mg^{++}, não é gerado CO_2. As formulações líquidas fornecem resposta mais rápida que as formas sólidas. À exceção das náuseas e vômitos ocasionais, a toxicidade é rara. A formação de sais insolúveis limita sua absorção. Pacientes com insuficiência renal que fazem uso de antiácidos de alumínio, a longo prazo, podem não remover o Al^{+++}, resultando em hiperaluminemia e acúmulo de Al^{+++} em outros tecidos. O efeito colateral mais comum é a constipação, que pode levar à obstrução intestinal. O efeito constipante dos antiácidos que contém alumínio é dose-dependente e pode ser controlado com amolecedores de fezes ou laxantes, ou minimizado quando o fármaco é utilizado com hidróxido de magnésio. Como o Al^{+++} pode combinar-se com o fosfato no intestino para formar fosfato de alumínio insolúvel, que é então eliminado nas fezes, o uso prolongado de doses elevadas de hidróxido de alumínio pode resultar em depleção de fosfato, particularmente quando a ingestão do fosfato é lenta. Anorexia, indisposição e fraqueza muscular são características da depleção de fosfato.

Carbonato de cálcio

O carbonato de cálcio produz potente e prolongada neutralização do HCl, formando CO_2 e $CaCl_2$. Aproximadamente 90% do Ca^{++} ingerido forma sais insolúveis no intestino e é eliminado nas fezes. O Ca^{++} restante é absorvido para a circulação sistêmica. O uso excessivo de antiácidos contendo Ca^{++} pode causar ou exacerbar a hipercalcemia, que é caracterizada por sintomas neurológicos e reduzida função renal. Este efeito é raro no paciente saudável com função renal normal. Os antiácidos que contêm Ca^{++} são associados a efeito de rebote ácido e concentração sérica de gastrina aumentada. Estes efeitos não têm demonstrado impedir a cicatrização da úlcera e podem ser causados pelo efeito direto do Ca^{++} na mucosa gástrica.[25] O carbonato de cálcio tem gosto de giz e pode produzir constipação, o que reduz sua qualidade desejável como antiácido. Já que alguns sais de Ca^{++} são absorvidos, os

antiácidos contendo Ca^{++} podem ser comercializados como fonte dietética de Ca^{++}.

Ácido Algínico

O ácido algínico não é um antiácido, mas, devido ao seu mecanismo único de ação, ele é inserido em várias preparações antiácidas para aumentar sua efetividade no tratamento e no alívio dos sintomas da DRGE. Na presença de saliva, o ácido algínico reage com o bicarbonato de sódio para formar alginato de sódio. O ácido gástrico leva este alginato a precipitar-se, formando uma espuma, gel viscoso que flutua na superfície do conteúdo gástrico. Isso fornece uma barreira de pH relativamente neutro durante episódios de refluxo ácido e aumenta a eficácia do fármaco utilizado para tratar a DRGE. Estes efeitos são considerados como de valor questionável para a Food and Drug Administration (FDA), dos EUA. Os produtos do ácido algínico não são indicados para o tratamento da DUP.

Simeticona

A simeticona é um agente antiflatulento utilizado para aliviar o desconforto de gás no estômago e no intestino. Ela não tem propriedade antiácida, mas pode ser incluído nos produtos antiácidos. Age reduzindo a tensão superficial das bolhas de gás no trato gastrintestinal, o que permite que as bolhas de gás sejam partidas e aglutinadas, facilitando a eliminação desse gás pela eructação ou através do reto. A FDA considera a simeticona segura e efetiva como agente antiflatulento.

Sucralfato

O sucralfato, complexo de hidróxido de alumínio e sacarose sulfatada, é agente citoprotetor que fornece barreira física sobre a superfície da úlcera gástrica e aumenta o sistema de proteção da mucosa gástrica. Ele é empregado na prática clínica para tratar várias doenças gastrintestinais, incluindo DUP, DRGE e dispepsia. Após a administração oral, esse fármaco dispersa-se no estômago e, na presença de ácido, forma suspensão viscosa que se liga com alta afinidade ao local da úlcera. Há produção de camada aderente, barreira citoprotetora física, que cobre a úlcera e a protege das agressões sequentes por agentes agressivos, como o ácido, a pepsina e os sais biliares.

Embora o sucralfato exerça múltiplas ações, ele não possui propriedade antiácida significativa. Elemento-chave nas ações gastroprotetoras agudas do sucralfato é sua capacidade para manter a integridade vascular da mucosa e seu fluxo sanguíneo. Ele eleva a secreção de bicarbonato e muco, aumenta a hidrofobicidade da mucosa e induz aumento na concentração de prostaglandina na mucosa – todos fatores considerados importantes na cicatrização tissular. O aumento nos fatores de crescimento de fibroblasto local e, possivelmente, outros fatores de crescimento, também tem sido proposto para explicar o poder do sucralfato nas ações de cicatrização da úlcera, que ocorre independentemente da diminuição da concentração de ácido gástrico no estômago ou duodeno.[7]

Já que este é minimamente absorvido pelo trato gastrintestinal, o sucralfato é considerado agente consideravelmente seguro. Por esta razão, o sucralfato é a terapia de escolha no tratamento de doenças relacionadas à acidez durante a gestação.[8] É necessário pH ácido para ele ser ativado e, então, não deve ser administrado concomitantemente com antiácidos, antagonistas H_2 ou IBPs. O efeito adverso mais comum é a constipação (15%). Outras reações incluem boca seca, náusea, vômito, cefaleia e eritemas cutâneos.

O sucralfato pode reduzir a absorção de vários outros fármacos, incluindo os antibióticos fluorquinolona e tetraciclina. O uso de suspensão de sucralfato tópico também tem sido defendido na prevenção ou tratamento de estomatites causadas pela quimioterapia ou radiação, apesar de os estudos não terem mostrado benefício substancial destes fármacos na inibição das esofagites induzidas por radiação.[21]

Fármacos Antimuscarínicos

O uso de fármacos antimuscarínicos (antagonistas de receptor muscarínico) para tratamento da DUP declinou muito após a introdução da cimetidina, bloqueador H_2. Como discutido no Capítulo 9, os agentes antimuscarínicos (p. ex., atropina) não são inibidores seletivos da secreção ácida gástrica, e os benefícios terapêuticos para o tratamento da doença gastrintestinal surgem apenas com doses que causam efeitos adversos suficientes para prejudicar a aderência do paciente ao tratamento. Fármacos antimuscarínicos com afinidade relativamente maior para receptores muscarínicos M_1 gástricos, entretanto, deverão ser desenvolvidos. A pirenzepina e a telenzepina, antagonistas seletivos do receptor M_1, estão disponíveis atualmente em outros países para tratamento da DUP, mas elas estão, até agora, em caráter de investigação nos Estados Unidos. A pirenzepina e a telenzepina bloqueiam a secreção ácida mais seletivamente porque o receptor M_1 não é o principal receptor muscarínico na maioria dos músculos lisos, músculos cardíacos ou glândulas salivares. Nestes tecidos, predominam receptores muscarínicos M_2 e M_3. A pirenzepina e a telenzepina possuem baixa incidência de efeitos adversos por inibirem seletivamente a secreção ácida gástrica; isto pode fazer com que elas sejam adição valiosa para os agentes atuais utilizados no tratamento da DUP.

Prostaglandinas

O misoprostol, análogo sintético da prostaglandina E_1, é o mais estudado dos derivados da prostaglandina. Embora as prostaglandinas sejam cruciais na geração da camada mucosa alcalina, que promove efeito citoprotetor na mucosa gastroduodenal, o efeito de cicatrização da úlcera pelo misoprostol e seus outros análogos da prostaglandina parece ser causado principalmente pela inibição da secreção ácida.[13] Estes agentes interagem com um receptor basolateral da célula parietal que causa inibição da adenilato ciclase. Esta inibição resulta em reduzida produção de 3´,5´-monofosfato de adenosina cíclica, o segundo maior mensageiro da secreção ácida induzida pela histamina. O misoprostol está aprovado na prevenção de úlceras induzidas por AINEs em pacientes de alto risco, embora os IBPs possam ser tão efetivos e mais bem tolerados. Os efeitos adversos mais comuns são dor abdominal (7% a 20%) e diarreia (13% a 40%); ambos são dose-dependentes. O misoprostol estimula a contração do útero, o que contraindica seu uso durante a gestação, ou em mulheres propensas a engravidar. Esta propriedade o faz efetivo, entretanto, em mulheres que se submetem à interrupção eletiva da gestação, por facilitarem a expulsão do conteúdo uterino.

Implicações para Odontologia

O diagnóstico da DRGE pode ser achado muito importante quando se considera se um paciente deve ser reclinado na cadeira odontológica. Embora seja seguro colocar a maioria dos pacientes com DRGE em posição supina, alguns com DRGE severa necessitam ser posicionados em ângulo de 45 graus para sua consulta. Perguntar aos pacientes como eles dormem pode ajudar a esclarecer o que deve ser feito. Similarmente, se a anestesia geral está sendo considerada em paciente com DRGE, a sequência de indução rápida com compressão da região cartilaginosa cricotireoidiana pode estar indicada.

O relato de paciente com úlcera gástrica ou duodenal fornece informação importante para o dentista, pois isto pode influenciar na escolha do agente terapêutico ou no tempo de administração do fármaco. O uso de aspirina como analgésico é contraindicado, em razão do seu efeito irritante sobre a mucosa gástrica; isto é particularmente verdadeiro em pacientes idosos. Todos os AINEs compartilham a propriedade ulcerogênica dos salicilatos, com o risco de desenvolvimento da doença ulcerosa péptica induzida por AINEs. O risco é alterado com a dosagem e a duração aumentada do uso do fármaco. O acetaminofeno pode ser utilizado como analgésico alternativo, já que ele produz mínimo dano à mucosa gástrica, comparado com a aspirina e outros AINEs. Para dores dentárias agudas, em pacientes de alto risco, o celecoxibe, inibidor seletivo da cicloxigenase-2, pode ser utilizado. Ele é eficaz e significativamente menos ulceroso que a aspirina ou o ibuprofeno (Cap. 21).

Como mencionado previamente, os IBPs podem causar inibição suficiente da secreção ácida gástrica para reduzir a absorção de fármacos, aos quais o pH gástrico influencia na biodisponibilidade (p. ex., cetoconazol, ampicilina). A significância clínica desta interação ainda tem que ser melhor determinada. Da mesma forma, o risco teórico de aumentar a resposta do diazepam,

quando coadministrado com IBPs, especialmente o omeprazol, tem demonstrado pouca significância clínica até o momento.

Os corticosteroides sistêmicos, como geralmente usados após os procedimentos cirúrgicos, são potencialmente ulcerogênicos. Mesmo os esteroides tópicos utilizados no tratamento de lesões orais devem ser evitados em pacientes com úlcera, pela possibilidade de ocorrer absorção pela mucosa. A escolha de sedativo pré-operatório ou pós-operatório é particularmente importante para pacientes com úlcera. O hidrato de cloral é muito irritante e podem ocorrer efeitos adversos gastrintestinais, como náusea e vômito. O diazepam seria apropriado em pacientes pré-selecionados, porque, além de produzir sedação, também pode suprimir a secreção noturna do ácido gástrico. A absorção de diazepam administrado por via oral é aumentada pelo uso de hidróxido de alumínio, enquanto os sais de Mg^{++} retardam sua absorção. Para paciente que está sendo tratado com cimetidina ou omeprazol, a escolha prudente poderia ser o lorazepam ou o oxazepam; estes são fármacos ansiolíticos não dependentes da biotransformação oxidativa hepática. Eles são eliminados na urina como conjugados glicuronados, cuja formação não é alterada por outros fármacos.

O tratamento com cimetidina por um ou mais dias pode causar maior concentração plasmática de diazepam, quando usado rotineiramente, com efeito sedativo mais acentuado e redução da eliminação deste fármaco. Entretanto, a importância destas interações de fármacos induzidas pela cimetidina provavelmente é especifica para cada paciente. As manifestações das interações diazepam-cimetidina podem ser clinicamente insignificantes em adultos jovens, mas essa interação poderá ser importante em pacientes idosos ou em pacientes em uso de múltiplas medicações. Se o diazepam for prescrito para paciente em tratamento odontológico já em uso de cimetidina, deve-se considerar a redução de sua dosagem.

Como previamente mencionado, a cimetidina inibe o metabolismo hepático da lidocaína e, aparentemente, de outros anestésicos locais derivados de amida. Esta interação é de pouco interesse prático em vista das baixas dosagens de lidocaína classicamente necessárias para anestesia intraoral e o metabolismo extra-hepático no revestimento do endotélio vascular.

Os géis de hidróxido de alumínio, antiácidos de Ca^{++} e Mg^{++}, e bicarbonato de sódio diminuem a absorção das tetraciclinas e fluorquinolonas. Esta ação é compartilhada pelo leite e derivados do leite e parece resultar da quelação e do aumento do pH gástrico. O sucralfato também pode reduzir a absorção de vários fármacos, incluindo tetraciclina, quando administrada concomitantemente. A conduta razoável para prescrever os fármacos suscetíveis a isso ao paciente em tratamento odontológico, em uso de antiácido ou sucralfato, ou ambos, seria respeitar intervalo de várias horas na administração de cada fármaco. Dessa maneira, o efeito torna-se negligenciável em relação à absorção do antibiótico.

ANTISSIALOGOGOS

O controle a curto prazo do fluxo salivar normalmente é útil nos procedimentos odontológicos (p. ex., ajuste oclusal e moldagem), mas não é a indicação aprovada para os antissialogogos. A intensa redução da função secretora das glândulas salivares pode ser obtida pelo bloqueio da acetilcolina nos sítios dos receptores muscarínicos. As características farmacológicas destes fármacos antimuscarínicos são apresentadas em detalhe no Capítulo 9, mas, em resumo, estes fármacos bloqueiam a ação da acetilcolina nos sítios dos receptores muscarínicos das células efetoras inervadas pelos nervos colinérgicos parassimpáticos pós-ganglionares. Eles são usados em Odontologia para controlar a salivação excessiva e como medicação pré-anestésica. Na medicina, eles são usados como antiespasmódicos. As doses orais recomendadas para inibir a salivação excessiva são baixas e livres de efeitos adversos (Tabela 33-1).[30]

Os fármacos protótipos para esta classe são os alcaloides da beladona, atropina e escopolamina. Vários pacientes apresentaram efeitos adversos desagradáveis com eles, tais como dificuldade de deglutição por causa da secura excessiva da boca e da garganta, e redução da sudorese. A escopolamina, em particular, pode prejudicar a atividade psicomotora, e não é o fármaco de escolha para reduzir a secreção salivar no procedimento tipicamente odontológico. A decisão de utilizar o antissialogogo dependerá, em parte, da história clínica do paciente. A atropina é contraindicada em pacientes com hipertrofia prostática ou glaucoma de ângulo fechado, e o uso tópico da atropina é absolutamente contraindicado em todas as formas de glaucoma. A atropina deve ser administrada com cautela em pacientes com doença cardiovascular, pois pode aumentar a frequência e o débito cardíacos. Também pode antagonizar os efeitos vagais dos digitálicos. Os efeitos tóxicos são comuns, principalmente em crianças as quais apresentam suscetibilidade maior à prostração pelo calor, em razão da diminuição da sudorese.

Os fármacos anticolinérgicos sintéticos, propantelina e glicopirrolato, também são utilizados em procedimentos odontológicos para controlar a salivação excessiva. Como aminas quaternárias, são ionizados no pH do organismo e, portanto, incapazes de atravessar a barreira hematencefálica. A ausência de efeitos sobre o SNC constitui vantagem importante sobre atropina e escopolamina. Entretanto, esses fármacos são também bem menos absorvidos, e a propantelina é menos seletiva no controle da salivação. As precauções para seu uso em Odontologia são similares às precauções para atropina e escopolamina.

EMÉTICOS E ADSORVENTES

Eméticos, como o xarope de ipeca, são utilizados em casos de emergências por envenenamentos, pois induzem potente esvaziamento gástrico. A eficácia da êmese no tratamento de episódios de envenenamento agudo declina quando o tratamento é iniciado em mais de 1 hora após a ingestão da substância tóxica. A quantidade de substância eliminada do estômago está relacionada irreversivelmente com a duração do tempo da ingestão até a êmese. Por estas razões, a American Academy of Pediatrics e a American Academy of Clinical Toxicology não mais apoiam o uso da ipeca no tratamento de envenenamento acidental em casa.[1] Em vez disso, prefere-se a administração do carvão ativado, como adsorvente, já que este tem demonstrado reduzir efetivamente a biodisponibilidade das substâncias ingeridas. Entretanto, o uso rotineiro do carvão ativado para tratamento de envenenamento em casa ainda não pode ser recomendado, já que sua eficácia e segurança ainda não foram claramente demonstradas.[2] Em todos os casos em que ocorre suspeita de envenenamento, a consulta com o centro de controle local de envenenamento deve ser a primeira ação a ser tomada para se obter a informação necessária na determinação do método de tratamento apropriado.

Apesar da discussão prévia, se um emético é recomendado, o xarope de ipeca está disponível sem necessidade de prescrição (OTC). O xarope de ipeca é uma mistura de alcaloides vegetais (principalmente emetina) que atua centralmente na zona disparadora quimiorreceptora medular (CTZ) e localmente pela irritação do estômago e duodeno. O vômito ocorre em 15 a 30 minutos após a administração oral. Já que a êmese pode não ocorrer se o estômago estiver vazio, o fármaco deve ser acompanhado pela ingestão de água. Reações adversas para o xarope de ipeca incluem diarreia, letargia e vômito prolongado; tais respostas são raras se a dose recomendada não for excedida.[1] A dose oral é de 15 mL em crianças de 1 a 12 anos de idade, e 15 a 30 mL em adolescentes e adultos.

A apomorfina, potente agonista do receptor de dopamina, derivado quimicamente da morfina, tem sido utilizado como emético em centros médicos supervisionados. Uma vez que doses excessivas podem causar depressão respiratória significativa, a apomorfina é considerada muito perigosa para este uso e raramente empregada como emético.

ANTIEMÉTICOS

Vários fármacos que mostraram ação antiemética estão disponíveis (Tabela 33-1). Náuseas e vômitos são processos complexos que ainda não estão totalmente elucidados. O centro do vômito na medula, localizado na formação reticular medular lateral, apa-

rentemente coordena as atividades motoras associadas após impulsos oriundos da CTZ, do córtex cerebral, do trato gastrintestinal e do aparelho vestibular. A identificação dos neurotransmissores e de seus receptores nestes sítios tem fornecido o provável alvo para a desregulação do processo emético. Agentes quimioterápicos para o câncer e outros estímulos químicos ativam a CTZ, uma área rica em receptores D_2 de dopamina, receptores 5-HT_3 de serotonina e receptores de neuroquinina 1 e opioides. A cinetose resulta da resposta mediada pelos receptores muscarínicos e H_1 da histamina pelos distúrbios cocleovestibulares via nervo craniano VIII. Fármacos ou classes de fármacos úteis como antieméticos incluem antipsicóticos (fenotiazinas e butirofenomas), metoclopramida, anti-histamínicos H_1, anticolinérgicos, antagonistas do receptor 5-HT_3 de serotonina, antagonistas de neuroquinina, canabinoides e corticosteroides.

As características farmacológicas dos antipsicóticos são discutidas no Capítulo 12. As fenotiazinas e butirofenomas são antagonistas da dopamina central e inibem a estimulação da CTZ. A inibição dos receptores muscarínicos pode desempenhar algum papel nesta atividade. A maioria dos antipsicóticos não é efetiva para a cinetose, mas eles são habitualmente usados com sucesso para a náusea da gestação, êmese pós-operatória ou vômito induzido pela radiação ou quimioterapia do câncer. Entre os agentes mais frequentemente utilizados estão prometazina, proclorperazina e droperidol. A trimetobenzamida, uma benzamida substituída, também inibe a CTZ através do receptor de dopamina bloqueado e tem o mesmo limite de ação que os agentes antipsicóticos e antieméticos.

Náusea e vômito, algumas vezes muito acentuados, são sequelas quase universais da quimioterapia do câncer. As prolongadas crises de vômito severo induzido por fármaco, que podem ser apenas discretamente aliviadas por tratamento antiemético padronizado, levaram alguns pacientes a não completar esquemas de tratamento potencialmente curativo. Náusea e vômito induzidos pela quimioterapia respondem a doses elevadas de metoclopramida, antagonista do receptor dopaminérgico D_2. Aproximadamente 40% a 60% dos pacientes com câncer em uso de cisplatina (fármaco altamente emetogênico) respondem ao efeito antiemético da metoclopramida em estudos clínicos bem controlados. A metoclopramida atua periférica e centralmente. Perifericamente, ela estimula a liberação da acetilcolina e sensibiliza a musculatura lisa à acetilcolina. Centralmente, ela bloqueia os receptores D_2 na CTZ. Além disso, a metoclopramida inibe os receptores 5-HT_3, que podem ser mais responsivos para este efeito antiemético. Alta dose de metoclopramida, similar a outros antagonistas de dopamina, pode causar sintomas extrapiramidais e sedação, particularmente em pacientes jovens e idosos. O uso prolongado tem sido associado à discinesia tardia. Droperidol, neuroléptico antagonista do receptor D_2 da dopamina, é antiemético utilizado em anestesia para tratamento profilático de náusea e vômito pós-operatório. Como indicado no Capítulo 22, certos antagonistas da histamina H_1 são antieméticos efetivos. Todos possuem ações anticolinérgicas significativas que contribuem para sua eficácia antiemética. Difenidramina, dimenidrinato, meclizina e ciclizina são especialmente úteis no tratamento de náusea e vômito associados à cinetose, gestação e estado pós-operatório. Entretanto, estes fármacos não devem ser utilizados durante a gestação, a menos que absolutamente necessário. Os anti-histamínicos não são de valor significativo para aliviar a náusea associada à administração de fármacos citotóxicos. A prometazina, anti-histamínico derivado da fenotiazina sem atividade importante no bloqueio à dopamina, é efetiva em tontura e cinetose. Sua ação sedativa é vantajosa no tratamento da náusea e vômito pós-operatório. Anti-histamínicos H_1 não sedativos, como a loratadina, são ineficazes na cinetose, devido à sua pobre penetração no SNC.

O anticolinérgico escopolamina é efetivo na prevenção e tratamento da cinetose, mas seu uso via oral é limitado pela sua ação sedativa e antimuscarínica. Uma preparação cutânea de liberação prolongada da escopolamina, quando aplicada na região auricular posterior por várias horas antes do evento, efetivamente previne o estímulo da náusea por 72 horas, com efeitos adversos mínimos.

O reconhecimento que o receptor 5-HT_3 bloqueado por altas doses de metoclopramida fornece atividade antiemética levou ao desenvolvimento da ondansetrona. Este é um potente antagonista competitivo dos receptores 5-HT_3, altamente seletivo. Os receptores 5-HT_3 são encontrados no trato gastrintestinal e no SNC. A ondansetrona é mais efetiva que altas doses de metoclopramida nas primeiras 24 horas após a quimioterapia e há evidência de que mantém eficácia por no mínimo 4 dias seguidos. Ela é normalmente bem tolerada, embora, durante pesquisas clínicas, tenham sido notados constipação, desconforto abdominal, cefaleia, sedação, secura na boca, visão embaçada e ansiedade em alguns pacientes. Não foram descritos efeitos extrapiramidais. Atualmente, a eficácia e a segurança relativa da ondansetrona e seus congêneres, granisetrona e dolasetrona, tornaram-nos fármacos de primeira escolha para o tratamento da náusea induzida quimicamente.

Os canabinoides são indicados quando os antieméticos convencionais falham em aliviar a náusea e o vômito associados à quimioterapia do câncer. O dronabinol, ou Δ-9-tetraidrocanabinol, é o principal constituinte psicoativo da maconha (Cap. 51). A investigação de seu uso como antiemético foi realizada após relatos individuais de que os fumantes de maconha apresentavam menos náuseas e vômitos em associação com fármacos citotóxicos que outros pacientes. O dronabinol administrado por via oral foi significativamente melhor que o placebo e comparável à metoclopramida na redução dos vômitos induzidos por quimioterapia em alguns pacientes. O uso do dronabinol é limitado pela sua tendência a produzir distúrbios mentais agudos, e frequentemente intoleráveis, particularmente em pacientes idosos não acostumados aos efeitos adversos semelhantes aos da maconha.

Os corticoides, como a dexametasona e metilprednisolona, são descritos como efetivos em náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia do câncer. O mecanismo deste efeito é desconhecido, mas este pode estar relacionado à reduzida síntese de prostaglandinas; a prostaglandina E mostrou-se indutora de náusea e vômito (Cap. 21). Os sedativos-hipnóticos, como as benzodiazepinas, podem ajudar a prevenir náuseas e vômitos associados à quimioterapia; o lorazepam é o mais frequentemente utilizado.

O aprepitanto é um antagonista do receptor de neuroquinina-1 empregado em combinação com os antagonistas 5-HT_3 e corticoides para a prevenção das náuseas e vômitos induzidos pela quimioterapia. A adição do aprepitanto aumenta muito as respostas antieméticas. Este fármaco é metabolizado pelas enzimas CYP (CYP3A4), e seu uso pode alterar o metabolismo de outros fármacos que compartilham esta via.

Assim como combinações de fármacos antineoplásicos com diferentes formas de ação são utilizadas na quimioterapia do câncer (Cap. 42), combinações de diferentes fármacos antieméticos estão sendo utilizadas para tratar náuseas e vômitos associados ao uso de antineoplásicos. Combinações de antieméticos são muitas vezes mais efetivas que a terapia com um único agente, por causa dos múltiplos sítios de ação emética dos agentes antineoplásicos e pelo potencial de efeitos aditivos, ou mesmo sinérgicos, de vários antieméticos com diferentes mecanismos de ação.

Droperidol, metoclopramida, dexametasona e bloqueadores 5-HT_3 são úteis como antieméticos quando utilizados profilaticamente para reduzir a incidência de náuseas e vômitos no pós-operatório. Na comparação dos três primeiros antieméticos, a escolha não foi um significante previsor das náuseas e vômitos no pós-operatório. A escolha do fármaco antiemético oferecido para profilaxia teve pouco efeito na resposta clínica ou na satisfação do paciente.[11] Ondansetrona e granisetrona são atualmente amplamente utilizadas quando há expectativa de náuseas e vômitos no pós-operatório.

Tratamentos alternativos, incluindo acupuntura, hipnose, gengibre e piridoxina (vitamina B_6), têm mostrado eficácia em várias condições com náuseas e vômitos.[18,19,29] A frequente aceitação destas terapias alternativas aguarda confirmação da eficácia por estudos adicionais.

LAXANTES

A constipação é complicação gastrintestinal comum, atingindo mais de 65 milhões de norteamericanos.[15] Os laxantes são utilizados para aliviar a constipação aguda e crônica, tratar alterações

anorretais (hemorroidas) e preparar o intestino para exames (colonoscopia). A constipação ocorre em todas as faixas etárias, mas é especialmente frequente em mulheres gestantes e indivíduos idosos. A maior parte dos casos é autolimitada ou é tratada com dietas. Os laxantes são bem conhecidos, altamente divulgados e, dentre os fármacos que exercem efeito terapêutico no trato gastrintestinal, estes são os mais excessivamente utilizados sem necessidade de receituário (OTC). Tradicionalmente, estes fármacos são classificados como estimulantes/irritantes, purgantes salinos e osmóticos, agentes formadores de massa, amolecedores das fezes e lubrificantes (Fig. 33-2). Embora a taxonomia seja utilizada neste capítulo, estas categorias são arbitrárias e não refletem os princípios fisiopatológicos ou a multiplicidade de efeitos gerados pelos laxantes.

Estimulantes

Vários laxantes pertencem à categoria estimulante. Como grupo, acredita-se que estes fármacos atuem através de irritação local da mucosa intestinal, o que aumenta a atividade propulsiva. O mecanismo exato não é completamente compreendido, mas eles podem aumentar a motilidade por ação seletiva no plexo nervoso intramural do músculo liso intestinal. Todos os laxantes estimulantes aumentam a permeabilidade da mucosa, resultando em movimentos dos fluidos e eletrólitos para o lúmen intestinal.

O óleo de rícino é obtido de sementes de *Ricinus communis* e é hidrolisado no intestino delgado, por lipases pancreáticas, em glicerol e ácido ricinoleico, um ácido graxo hidroxi-insaturado. O óleo de rícino evoca secreção de água e eletrólitos no cólon e no intestino delgado e aumenta a atividade peristáltica no intestino delgado, produzindo efeito laxativo muito rápido, em 2 a 6 horas. Isso é de interesse histórico, mas atualmente sua utilização é rara.

A fenolftaleína foi um laxante estimulante amplamente utilizado sem receituário (OTC) até que a FDA baniu seu uso em razão de relatos de sua associação com tumores carcinogênicos em ratos de laboratório. O bisacodil é estruturalmente relacionado à fenolftaleína e tem ações farmacológicas similares. Após administração oral, aproximadamente 5% da dose terapêutica é absorvida pelo trato digestivo sem nenhum efeito sistêmico aparente. O efeito laxativo é obtido em 6 a 8 horas, mas pode ser acelerado pela administração na forma de supositório. A principal toxicidade é diarreia com a superdosagem.

Alguns dos laxantes estimulantes mais amplamente utilizados estão no grupo da antraquinona, que inclui sene e cáscara sagrada. Estas preparações contêm alcaloides *emodin* (ou antraceno) em forma glicosada inativa. Os glicosídeos são hidrolisados dentro do cólon pela ação das bactérias para liberar o princípio ativo. Pequeno percentual da forma ativa pode ser absorvido e eliminado na bile e em outros fluidos corporais. A ação laxativa é limitada primariamente ao cólon e ocorre em 6 a 8 horas. A cáscara sagrada é considerada mais branda que o sene. Habitualmente, as reações adversas a estes agentes estão relacionadas a purgações excessivas e podem incluir severa dor abdominal.

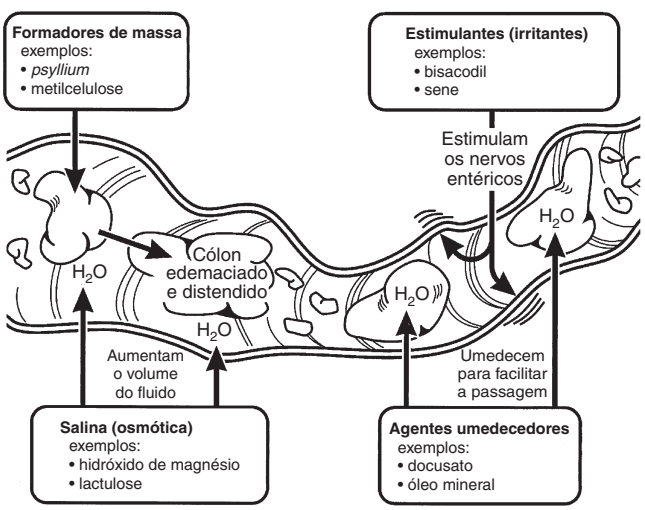


FIGURA **33-2** Sítios de ação das principais categorias de laxantes.

Amolecedores das Fezes e Lubrificantes

O docusato sódico (dioctil sulfossuccinato de sódio) e o docusato de cálcio (dioctil sulfossuccinato de cálcio) atuam como detergentes e são utilizados para amolecer as fezes, quando isto é desejável para diminuir o desconforto ou a tensão da defecação. Estes fármacos são surfactantes aniônicos que produzem seus efeitos por meio da redução da tensão superficial e por permitirem que os fluidos intestinais e as substâncias gordurosas penetrem na massa fecal. Eles normalmente necessitam de 1 a 3 dias para exercer seu efeito completo se utilizados isoladamente, mas podem ser combinados com outros laxantes em preparações sem necessidade de receituário (OTC). Não se acredita que estes agentes interfiram na absorção dos nutrientes pelo trato intestinal, e eles não são apreciavelmente absorvidos. O docusato é frequentemente recomendado para pacientes idosos, já que é associado a poucos efeitos adversos. A diarreia e cólicas abdominais leves são os únicos efeitos adversos descritos.

O óleo mineral (petrolato líquido) pode ser considerado juntamente com os agentes de ação superficial porque também amolece as fezes. O óleo mineral atua como lubrificante e reveste o conteúdo intestinal, prevenindo a absorção da água fecal. Ele produz ação laxativa em 6 a 8 horas após a administração oral e, em 5 a 15 minutos, se utilizado por via retal. Seu uso é acompanhado por vários riscos potenciais não associados a outros fármacos. O uso oral prolongado ou a administração junto às refeições pode reduzir a absorção de vitaminas lipossolúveis (A, D, E e K). A pneumonia lipídica pode resultar da aspiração acidental do óleo. O óleo mineral é absorvido em extensão limitada pelo trato intestinal; seu uso com agentes umedecedores (docusato), que poderiam aumentar a absorção, é contraindicado. A absorção significativa do óleo mineral pode ocorrer, se utilizado repetidamente. A infiltração do óleo através do esfíncter anal pode ocorrer e produzir prurido anal ou outras condições perianais.

Catárticos Salinos e Osmóticos

Os catárticos salinos são soluções salinas que contêm um ou mais íons que são mal absorvidos pelo trato gastrintestinal. Preparações disponíveis incluem sais de Mg^{++} (hidróxido, sulfato ou citrato), fosfato de sódio (monobásico ou dibásico) e bifosfato de sódio. As soluções salinas aumentam osmoticamente o conteúdo de água das fezes e o volume dos fluidos no lúmen intestinal; este aumento da pressão intraluminal exerce força mecânica para estimular o peristaltismo. Também tem sido postulado que os sais de Mg^{++} aumentam a motilidade colônica, por causarem liberação de colecistoquinina. A administração oral destes agentes geralmente resulta na produção de fezes fluidas a semissólidas, dentro de 30 minutos a 3 horas. Se aplicados por via retal, o efeito laxante ocorre em 2 a 5 minutos.

Ocorre alguma absorção dos catárticos salinos e, consequentemente, podem ser observados efeitos sistêmicos. Por esta razão, os sais de Na^{++} são contraindicados em pacientes com dieta pobre em sal e em pacientes com edema ou com insuficiência cardíaca congestiva. Os sais de Mg^{++} e K^{++} são contraindicados em pacientes com insuficiência renal. O sulfato de magnésio (sal de Epsom), que é um catártico eficaz e usado com frequência, pode causar grave perda de água pelo organismo, com o uso repetido. O leite de magnésia, suspensão de hidróxido de magnésio, é preparação amplamente utilizada, sem necessidade de receituário (OTC). Cólicas abdominais e desidratação são reações adversas descritas pelos laxantes salinos.

Várias preparações, de forma especial glicerina, lactulose e polietilenoglicol (PEG), contêm grandes moléculas pouco ou não absorvíveis que produzem efeito osmótico, resultando em distensão e efeito laxativo intenso. A glicerina é utilizada na forma de supositório para promover a defecação. Ela desidrata osmoticamente o tecido retal exposto; a irritação resultante promove evacuação da parte inferior do intestino dentro de 30 minutos. A lactulose é um dissacarídeo semissintético. No intestino grosso, a

lactulose é metabolizada pelas bactérias entéricas em vários ácidos e dióxido de carbono. A acidificação e o aumento da osmolaridade do conteúdo intestinal causam amolecimento das fezes e movimento intestinal mais normal. Dois dias podem ser necessários para o efeito terapêutico ocorrer. A lactulose também é utilizada em pacientes com insuficiência pancreática que produzem muita amônia no corpo. A lactulose é oferecida por via oral e retal para remover os íons de amônia do lúmen intestinal e inibir sua absorção. Como esperado, o efeito colateral são as fezes soltas.

Embora o PEG atue osmoticamente para reter água no intestino, a fim de produzir efeito laxativo, ele não é metabolizado pela flora intestinal e não é significativamente absorvido. Em contraste com a lactulose, o PEG não produz cólicas ou flatos significantes. Estes agentes osmóticos são, geralmente, os suportes principais da terapia para indivíduos com constipação crônica.

Agentes Formadores de Massa

Os agentes formadores de massa incluem fibras sintéticas (policarbofila) e produtos vegetais naturais (*psyllium* e metilcelulose). Eles possuem a propriedade de absorver água e promover expansão, aumentando a massa do conteúdo intestinal. A elevada pressão luminal estimula o reflexo do peristaltismo, e o elevado conteúdo de água amolece as fezes. Estes agentes não são absorvidos e não interferem na absorção dos nutrientes pelo trato gastrintestinal. Podem ser necessários vários dias de medicação para alcançar o benefício terapêutico completo, embora o início usual da ação ocorra em 12 a 24 horas. Alguns pacientes preferem adicionar à sua dieta alimentos como farelo de trigo ou frutas secas (p. ex., ameixas secas e figos), que exercem o mesmo efeito, em vez de usar laxante formador de massa. Estes laxantes têm a vantagem de ter poucos efeitos sistêmicos e pouca possibilidade de produzir abuso laxativo. Agentes como a celulose podem ligar-se fisicamente com outros fármacos se administrados ao mesmo tempo (p. ex., salicilatos, varfarina, glicosídeos digitálicos) e impedir a sua absorção. Os pacientes não devem ingerir o laxante policarbofila de cálcio por 2 horas após a ingestão de tetraciclina pela mesma razão.

Os laxantes com *psyllium* estão disponíveis em uma mistura salpicada contendo aproximadamente 50% de sementes de *psyllium* triturada e 50% de dextrose ou sacarose. Os mesmos produtos isentos de açúcar também estão disponíveis. As sementes de *psyllium* são ricas em uma hemicelulose que forma massa gelatinosa com a água. A forma mais amplamente utilizada deste agente é o coloide hidrofílico refinado da semente. A metilcelulose não é digerida e não é absorvida sistemicamente. Tem sido descrito inchaço e flatos após o uso de produtos com *psyllium*, por causa da digestão das fibras vegetais pelas bactérias no interior do cólon.

AGENTES ANTIDIARREICOS

Uma em cada seis doenças dos adultos e crianças envolve o aparelho digestivo, e uma das queixas mais comuns é a diarreia. A diarreia ocorre quando não é removida água suficiente das fezes durante o trânsito intestinal, tornando as fezes mais soltas e com pouca forma. Os agentes antidiarreicos frequentemente usados atuam em 1 ou 2 dias. Eles absorvem o excesso de água ou diminuem a motilidade intestinal, o que fornece ao corpo mais tempo para absorver a água da luz intestinal. Os agentes antidiarreicos podem ser utilizados para tratar diarreia aguda, embora seu uso deva ser interrompido se a diarreia piorar mesmo com a terapia. Eles também podem ser utilizados para o controle da diarreia crônica associada a condições como síndrome do intestino irritável (SII) ou doença intestinal inflamatória. Os seguintes agentes têm sido determinados pela FDA por serem seguros e efetivos no tratamento da diarreia aguda não específica.[4]

Caulim

Caulim é o silicato de alumínio hidratado com uma estrutura cristalina que promove a presença de ampla área de superfície, e esta consegue adsorver muitas vezes seu peso em água. Seu uso no tratamento da diarreia é baseado em sua suposta capacidade de absorver líquidos, bactérias, toxinas e vários materiais nocivos no trato gastrintestinal, diminuindo a liquidez e frequência das evacuações. No cólon, ele pode atuar como adsorvente ou protetor, mas, como a adsorção não é seletiva, ele não deve ser utilizado em crianças com menos de 12 anos sem aprovação médica. Se consumido em conjunto com medicações, o caulim pode adsorvê-las e reduzir suas absorções sistêmicas. Poucos estudos clínicos controlados mostrando a eficácia do caulim foram publicados, e nenhum produto contendo o caulim, como o único ingrediente ativo, está disponível atualmente nos Estados Unidos.[4]

Subsalicilato de Bismuto

O subsalicilato de bismuto (*Pepto-Bismol®*) é um agente sem necessidade de receituário (OTC) frequentemente utilizado no tratamento de vários sintomas e doenças gastrintestinais, incluindo dispepsia e diarreia aguda, e na prevenção da diarreia do viajante. Ele é o único composto de bismuto OTC disponível nos Estados Unidos, e estima-se que seja utilizado pela maioria das famílias americanas. É um complexo de cristal de bismuto e salicilato em suspensão em uma mistura de argila de silicato de alumínio e magnésio. No estômago, o subsalicilato de bismuto reage com o ácido clorídrico para formar oxicloreto de bismuto e ácido salicílico. O salicilato é rapidamente absorvido para o interior do organismo, enquanto o bismuto passa inalterado e sem absorção para as fezes. Aconselha-se cautela se o paciente estiver utilizando ao mesmo tempo aspirina ou outros fármacos contendo salicilato, já que podem ser atingidos os níveis de toxicidade do salicilato. Os produtos de subsalicilato de bismuto não são recomendados para pacientes com menos de 12 anos devido à falta de estudos que provem a eficácia em crianças até essa idade.

Acredita-se que o bismuto produza suas ações terapêuticas em parte por estimular prostaglandinas, formação de mucos e secreção de bicarbonato. Ele também tem efeitos antimicrobianos diretos e pode ligar-se a enterotoxinas, o que explica seu uso na prevenção da diarreia do viajante. Além disso, o bismuto tem sido utilizado no tratamento domiciliar de úlceras gástricas devido a sua capacidade de revestir a úlcera e outras erosões gástricas, defendendo-as do ácido estomacal e da pepsina. No tratamento da diarreia aguda, acredita-se que metade do salicilato possa inibir a prostaglandina intestinal e a secreção de Cl^-, levando à redução na frequência e liquidez das evacuações. O subsalicilato de bismuto apresenta recorde em segurança, e seus efeitos adversos são poucos. O bismuto pode causar enegrecimento das fezes ou presença de inofensiva mancha preta na língua, o que se acredita ser causado pela formação do sulfeto de bismuto na reação entre o fármaco e os sulfetos bacterianos no trato gastrintestinal. Como descrito previamente, as reações adversas induzidas pelo salicilato podem ocorrer após a administração de subsalicilato de bismuto (Cap. 21).

Preparações de Opioides

Os opioides são agentes antidiarreicos efetivos e de ação imediata. Como discutido no Capítulo 20, os opioides aumentam o tônus no esfíncter anal e nos segmentos do músculo longitudinal do trato gastrintestinal, além de inibirem a contração propulsiva do músculo circular e longitudinal. Os opioides promovem significativa lentidão no movimento do líquido através do jejuno, mas produzem efeito mínimo no movimento do líquido através do íleo ou cólon. Pelo aumento do tempo de contato do líquido luminal com as células da mucosa, doses terapêuticas de opioide aumentam a absorção intestinal líquida de água e eletrólitos, reduzindo o volume das fezes. Os opioides antidiarreicos frequentemente utilizados incluem o difenoxilato e a loperamida, que atuam primariamente via receptores μ-opioides periféricos (Cap. 20).

Difenoxilato

O difenoxilato, fármaco de prescrição de Classe V (C–V) pela Drug Enforcement Administration (DEA), é congênere da meperidina e foi originalmente sintetizado durante a pesquisa de compostos similares aos analgésicos opioides com ações sobre o trato gastrintestinal, mas isento de efeitos sobre o SNC. A eficácia do difenoxilato foi considerada aproximadamente igual à da tintura canforada de ópio em pacientes com diarreia de causas variadas.

Visto que o difenoxilato estruturalmente se relaciona à meperidina, houve preocupação quanto ao seu potencial de abuso, mas, nas várias décadas de experiência, o difenoxilato surgiu como possível indutor de vício comparável àquele da codeína, que é ainda mais reduzido pela incorporação de atropina (como no Lomotil®) e pela pequena hidrossolubilidade dos sais de difenoxilato, o que impede a inapropriada administração parenteral.

Foram descritos vários efeitos adversos menores, que incluem cólicas abdominais, náuseas, fraqueza, sonolência, xerostomia, edema gengival, obstrução intestinal parcial e retenção urinária. Nos pacientes com doença intestinal inflamatória, o difenoxilato causou megacólon tóxico, e isto levou ao coma hepático nos pacientes portadores de hepatopatia grave. Doses tóxicas produziram depressão respiratória e inconsciência, que podem ser eficazmente revertidas pelos antagonistas opioides. Embora estudos clínicos tenham indicado mínimas interações, se alguma, de fármacos durante o tratamento pelo difenoxilato, este fármaco pode aumentar potencialmente as ações dos barbitúricos, do álcool, dos opioides e dos fármacos ansiolíticos e antipsicóticos.

A difenoxina, o principal metabólito ativo do difenoxilato, é fármaco de prescrição antidiarreico de Classe IV (C–IV) pela DEA, e é efetivo em um quinto da dosagem do difenoxilato. A atropina é adicionada à formulação para desencorajar o abuso deliberado do fármaco.

Loperamida

A loperamida, derivada de ação prolongada do haloperidol e difenoxilato, é o mais seletivo opioide antidiarreico atualmente disponível para uso clínico, porque possui diferente distribuição no organismo em relação aos outros opioides. Enquanto fármacos como a meperidina atravessam a barreira hematencefálica e interagem com os receptores opioides do SNC, para modificar a função motora intestinal, apenas pequenas concentrações de loperamida atingem o sistema nervoso central. Acredita-se que seus efeitos antidiarreicos resultem principalmente das interações com receptores μ-opioides intestinais. Quando a loperamida é administrada por via oral em doses terapêuticas, o efeito no trato gastrintestinal não é acompanhado por qualquer efeito opioide significante do SNC. Grandes quantidades do fármaco concentram-se nos tecidos-alvo ao longo do trato gastrintestinal. Uma hora após a administração oral, 85% do fármaco está distribuído pelo trato gastrintestinal, 5% no fígado e menos de 0,04% é enviado ao cérebro.

A loperamida exerce seu efeito antidiarreico por alterar a função motora do intestino, que resulta em aumento da capacitância do intestino e motilidade intestinal mais lenta; isto permite maior absorção de eletrólitos e água pelo intestino. Esta ação é análoga à da codeína. O estímulo do receptor μ-opioide também diminui as secreções gastrintestinais, que contribuem ainda mais para os efeitos antidiarreicos. Apesar das diferenças na distribuição e outras propriedades farmacológicas, a ação dos fármacos antidiarreicos opioides tradicionais e da loperamida parece ser a mesma, isto é, inibição da propulsão através do intestino.

Os efeitos adversos da loperamida não ocorrem frequentemente, mas incluem dor e distensão abdominal, constipação, náuseas e vômitos, boca seca e sonolência ou tontura. Foram descritas reações alérgicas, incluindo erupção cutânea. Ao contrário do difenoxilato e difenoxina, a loperamida está disponível sem necessidade de prescrição (OTC). Após anos de uso amplo, não houve evidências de abuso do fármaco ou dependência física. Segue sendo um agente antidiarreico seguro e efetivo.

Agentes Utilizados para a Prevenção e Tratamento da Diarreia do Viajante

Aproximadamente 50% dos viajantes dos Estados Unidos adquirem doença diarreica ao visitarem países em desenvolvimento.[16] Por todo o mundo, aproximadamente 20 milhões de episódios de diarreia ocorrem anualmente em pessoas que viajam de regiões industriais para países em desenvolvimento.[14] O organismo infectante mais comum é a *Escherichia coli* enterotóxica, que é primariamente adquirida pela contaminação fecal dos alimentos (p. ex., vegetais crus) e água, incluindo gelo. A bactéria ingerida produz enterotoxinas que causam o início repentino das fezes amolecidas, frequentemente referida como diarreia do viajante. Esta, habitualmente, é uma doença autolimitada que dura apenas alguns dias. Os patógenos mais comuns que podem causar esta alteração incluem *Shigella*, *Campylobacter*, *Giardia* e *Salmonella paratyphi*.

Foram avaliadas várias condutas para a prevenção da diarreia do viajante. Devido ao potencial para resistência ao fármaco e reações adversas, os Centers for Disease Control and Prevention não recomendam a prescrição dos fármacos profilaticamente; em vez disso, recomendam aos viajantes iniciarem o tratamento imediatamente após ocorrerem os sintomas. Quando é utilizada a profilaxia, a dose diária com antibiótico fluorquinolônico (Cap. 39) é o tratamento recomendado. Os antibióticos recomendados para este grupo incluem ciprofloxacina (500 mg), levofloxacina (500 mg), ofloxacina (300 mg) e norfloxacina (400 mg). A rifamicina é o antibiótico não absorvível aprovado para prevenção e tratamento da diarreia do viajante, causada por cepas não invasivas de *E. coli*, pois a ação deste fármaco é limitada ao intestino.[28] A azitromicina tem sido recomendada para tratamento da diarreia do viajante em países onde a resistência a antibióticos é prevalente.

O subsalicilato de bismuto também mostrou ser particularmente ativo na diarreia do viajante leve a moderada, embora este seja considerado menos efetivo que os antibióticos. O esquema de 520 mg (2 onças fluidas [60 mL] da suspensão do líquido ou 2 comprimidos de 260 mg) quatro vezes ao dia é efetivo para a prevenção da diarreia do viajante.[32] Se iniciada após a diarreia já se ter instalado, este esquema diminui o número de movimentos intestinais contráteis e alivia as cólicas abdominais. A preparação é bem tolerada, e a constipação não é problema. Como descrito previamente, os mecanismos de ação do subsalicilato de bismuto são complexos e não são completamente compreendidos. O subsalicilato de bismuto possui efeito antibacteriano, mas este pode não ser a sua principal ação. O salicilato é absorvido, mas seu papel exato é indeterminado. Os pacientes sob uso de anticoagulantes devem buscar orientação médica antes de utilizar esta medicação porque ela pode exercer efeito antiplaquetário adicional pelo salicilato. Os viajantes que estiverem utilizando doxiciclina para a profilaxia da malária não devem fazer uso de subsalicilato de bismuto, já que este interfere na absorção da doxiciclina.

O tratamento efetivo para a diarreia do viajante na maior parte do mundo consiste no uso de loperamida (4 mg em dose inicial e, a seguir, 2 mg por via oral após cada ocorrência de fezes soltas, até o máximo de 16 mg/dia) mais uma única dose de um antibiótico fluorquinolônico. Este esquema geralmente alivia os sintomas em 24 horas. Se a diarreia persistir após um dia de terapia, o tratamento deve ser seguido por mais 1 ou 2 dias. O produto de combinação antimicrobiana trimetoprima-sulfametoxazol também foi utilizado com sucesso no passado, mas a resistência a ele tornou-se comum em várias regiões, e seu uso não é mais recomendado.[32]

Em países onde a diarreia do viajante é prevalente, o que se come ou deixa de comer pode ser tão importante quanto a quimioprofilaxia em reduzir seu risco. O senso comum é a medida preventiva importante. Um ditado útil para não esquecer é "ferver, cozinhar, descascar, ou *esquecer* os alimentos", e usa-se a seguinte regra: o alimento é seguro se for descascado, embalado, purificado ou empacotado a quente.[20]

ESTIMULANTES GASTRINTESTINAIS

Os fármacos que estimulam o músculo liso dos tratos gastrintestinal e urinário são usados no tratamento da retenção urinária não obstrutiva, íleo paralítico, atonia gastrintestinal e distensão abdominal pós-operatória. Agentes colinomiméticos, como o betanecol, são efetivos nestas situações por promoverem a motilidade gastrintestinal (Cap. 8). O betanecol é agente útil porque é resistente ao metabolismo pelas enzimas colinesterases, suas ações são essencialmente estimuladoras dos receptores muscarínicos M_3 e seus efeitos sobre o trato gastrintestinal são muito mais acentuados do que sobre o sistema cardiovascular. Previamente, foi utilizado para o tratamento da DRGE e da gastroparesia, mas, atualmente, ele raramente é utilizado devido à introdução de agentes menos tóxicos. Os efeitos adversos do betanecol são típicos de outros fármacos colinérgicos, mas reações adversas sérias

são raras com doses terapêuticas. Este fármaco é contraindicado em pacientes com íleo obstrutivo, retenção urinária obstrutiva, úlcera péptica, asma brônquica, hipertireoidismo ou cardiopatia grave.

A gastroparesia (estase gástrica) é a síndrome clínica caracterizada por retardo no esvaziamento gástrico que leva à debilitação. Ela é mais frequentemente vista em pacientes com *diabetes mellitus*, e é caracterizada por náuseas intratáveis, vômitos, saciedade precoce, dor abdominal e edema.[17] O sucesso terapêutico geralmente é ilusório. O uso de agente pró-cinético é a melhor opção para as exacerbações agudas, e a terapia deve ser mantida por longo período. A metoclopramida, o antagonista do receptor D_2 de dopamina, citada anteriormente por sua ação antiemética, e o antibiótico macrolídeo eritromicina, possuem ações pró-cinéticas e são comumente utilizados no tratamento da gastroparesia. A eritromicina atua como agonista do receptor da motilina para estimular a atividade gastrintestinal (Cap. 39). A metoclopramida, por possuir propriedades colinomiméticas e por ser antagonista da dopamina, também é útil nesta síndrome, já que o fármaco estimula a motilidade do trato gastrintestinal superior. A metoclopramida aumenta o peristaltismo esofágico, as contrações do antro gástrico e a velocidade de transito intestinal. Além disso, a metoclopramida aumenta a pressão de repouso do esfíncter esofagiano inferior, mas reduz a pressão de repouso do esfíncter pilórico. Não estimula as secreções gástrica, biliar ou pancreática e tem pouco efeito na atividade motora do cólon.

A administração oral da metoclopramida é indicada para o alívio dos sintomas associados à gastroparesia diabética. A duração usual da terapia é de 2 a 8 semanas, dependendo da resposta clínica. A forma injetável de metoclopramida também foi aprovada para tornar mais fácil a intubação do intestino delgado e a passagem do bário para o intestino, em procedimentos radiológicos. De particular interesse para o dentista é o fato de que o uso de opioides ou fármacos anticolinérgicos antagoniza os efeitos gastrintestinais da metoclopramida.

SÍNDROME DO INTESTINO IRRITÁVEL

A SII é o transtorno mais comum diagnosticado pelos gastrenterologistas e uma das condições gastrintestinais mais comuns encontradas pelos médicos de família. É caracterizada por dor e desconforto abdominal em associação com hábitos intestinais alterados (diarreia, constipação, ou ambos). A SII é descrita por atingir 5% a 11% da população no mundo.[27] O tratamento farmacológico da SII difere de paciente para paciente, e é direcionado ao alívio do desconforto abdominal e melhora da função intestinal. Os agentes antidiarreicos, especialmente a loperamida, são úteis para pacientes com diarreia predominante. Aumentar a fibra dietética geralmente é útil para pacientes com SII que apresentam constipação. Entretanto, o aumento da fibra dietética (p. ex., *psyllium*) pode aumentar a produção de gás e exacerbar o desconforto abdominal. Por esta razão, algum agente catártico osmótico, como o leite de magnésia, é comumente utilizado para amolecer as fezes e aumentar a frequência de evacuações.

Os fármacos anticolinérgicos, como a diciclomina, inibidores dos receptores colinérgicos muscarínicos no plexo entérico e no músculo liso, antigamente eram frequentemente utilizados para promover alívio do desconforto abdominal através das ações antiespasmódicas. Atualmente, estes fármacos não são utilizados com frequência devido aos significativos efeitos anticolinérgicos que produzem (p. ex., xerostomia, retenção urinária). Recentes modalidades terapêuticas para SII incluem antagonistas do receptor de serotonina 5-HT_3 (alosetrona) e antagonistas do receptor de serotonina 5-HT_4 (tegaserode).

REAÇÕES ADVERSAS DO APARELHO GASTRINTESTINAL AOS FÁRMACOS

O trato gastrintestinal deve ser considerado alvo dos efeitos adversos de vários grupos de fármacos, alguns importantes para odontologia. Os analgésicos opioides podem produzir constipação,

FÁRMACOS QUE AGEM NO TRATO GASTRINTESTINAL

Nome não patenteado (genérico)	*Nome (selecionado) patenteado (comercial)*
Antiácidos	
Ácido algínico, bicarbonato de sódio, carbonato de magnésio	Gaviscon®
Gel de carbonato de alumínio	Basaljel®
Gel de hidróxido de alumínio	Amphojel®
Carbonato de cálcio	Tums®, Alka-Mints®
Magaldrate (sulfato de hidróxido de alumínio e magnésio)	Riopan®
Hidróxido de magnésio	Leite de magnésia®
Hidróxido de magnésio/ hidróxido de alumínio	Maalox®, Gelusil®, Mylanta®
Óxido de magnésio	Mag-Ox 400®, Uro-Mag®
Bicarbonato de sódio	Bell/ans®
Bicarbonato de sódio/ aspirina	Alka-Seltzer®
Citrato de sódio	*Citra pH*®
Antagonistas H_2	
Cimetidina	Tagamet®, Tagamet® HB
Famotidina	Pepcid®, Pepcid® AC
Nizatidina	Axid®, Axid® AR
Ranitidina	Zantac®, Zantac®75
Agentes *H. pylori* (embalagens combinadas)	
Subsalicilato de bismuto, metronidazol, tetraciclina	Helidac®
Lansoprazol, amoxicilina, claritromicina	Prevpac®
Análogo da prostaglandina	
Misoprostol	Cytotec®
Inibidores da bomba de prótons	
Esomeprazol	Nexium®
Lansoprazol	Prevacid®
Omeprazol	Prilosec®, Prilosec OTC®
Pantoprazol	Protonix®
Rabeprazol	Aciphex®
Complexo aderente à úlcera	
Sucralfato	Carafate®
Antissialogogos*	
Ver Tabelas 9-5 e 33-1	
Eméticos	
Xarope de ipeca	Ipecac®
Antieméticos†	
Alosetron	Lotronex®
Buclizina	Bucladin-S Softbas®
Clorpromazina	Thorazine®
Ciclizina	Marezine®
Dimenidrinato DRAMIN®	Dramamine® DRAMIN®
Difenidramina	Benadryl®
Dolasetron	Anzemet®

FÁRMACOS QUE AGEM NO TRATO GASTRINTESTINAL — Continuação

Nome não patenteado (genérico)	*Nome (selecionado) patenteado (comercial)*
Dronabinol	Marinol®
Granisetron	Kytril®
Meclizina	Bonine®, Antivent®
Metoclopramida	Reglan®
Ondansetrona	Zofran®
Perfenazina	Trilafon®
Carboidrato fosforado em solução	Emetrol®
Proclorperazina	Compazine®
Prometazina	Fenergan®
Escopolamina, oral	Escopace®
Escopolamina, transdérmica	Transderm Scop®
Tietilperazina	Torecan®
Trifluprомazina	Vesprin®
Trimetobenzamida	Tigan®
Laxantes	
Bisacodil	Dulcolax®
Cáscara sagrada	Cáscara sagrada®
Óleo de rícino	Purge®
Docusato de cálcio	Surfak Liquigels®
Docusato de sódio	Colace®
Docusato/casantranol	Peri-colace®
Glicerina, líquida	Fleet Babylax®
Glicerina, supositório	Sani-Supp®
Lactulose	Chronulac®
Hidróxido de magnésio	Leite de magnésia®
Sulfato de magnésio	Epsom Salt®
Metilcelulose	Citrucel®
Óleo mineral	Milkinol®
Policarbofil	FiberCon®
Solução eletrolítica de polietileno glicol	CoLyte®
Polietileno glicol	MiraLax®
Psyllium	Metamucil®, Fiberall®
Senosídeos	Ex-Lax®, Senokot®
Agentes antidiarreicos	
Antibióticos	Capítulo 39
Atapulgita	Diasorb®
Subsalicilato de bismuto	Pepto-Bismol®
Difenoxina com atropina	Motofen®
Difenoxilato com atropina	Lomotil®
Loperamida	Imodium®
Tintura de ópio, canforada	Paregoric®
Estimulantes gastrintestinais	
Eritromicina	Capítulo 39
Dexpantenol	Ilopan®
Metoclopramida	Reglan®
Antiespasmódicos	
Loperamida	Imodium®
Anticolinérgicos	Capítulo 9

*Tabela 33-1 e Capítulo 9.
†Tabela 33-1.

náuseas e vômitos. Compostos analgésicos contendo aspirina estão associados a desconforto gástrico, perda de sangue nas fezes e ulceração. Todos os AINEs que inibem de forma não seletiva a cicloxigenase compartilham a irritação gástrica e a ação ulcerogênica da aspirina. O hipnótico-sedativo hidrato de cloral pode ser prescrito pelo dentista para crianças ou pacientes idosos. Importante queixa contra seu uso é a irritação gástrica que produz.

Os antibióticos estão frequentemente associados a desconforto gástrico, especialmente diarreia. Os antibióticos, especialmente agentes de amplo espectro de atividade, afetam as bactérias que normalmente habitam o intestino grosso. Como consequência, desenvolve-se a diarreia associada ao antibiótico. Classicamente, esta diarreia é causada pelo crescimento excessivo do C. *difficile* (diarreia associada ao C. *difficile*). A maior parte dos antibióticos pode causar diarreia associada ao C. *difficile*, mas ela é mais frequentemente associada a clindamicina, amoxicilina e cefalosporina. Vários fármacos não relacionados diretamente com a Odontologia causam amplo espectro de efeitos gastrintestinais, incluindo efeitos adversos na cavidade oral. Alterações no paladar, especialmente em pacientes idosos, são geralmente induzidas por fármaco. A xerostomia pode ser produzida por numerosas classes de fármacos, incluindo anticolinérgicos, antiespasmódicos, agentes psicotrópicos, anti-histaminas, fármacos para parkinsonismo e anti-hiperlipidêmicos. Os fármacos também podem induzir várias lesões orais (p. ex., eritema multiforme) em todas as faixas etárias. A hiperplasia gengival é o efeito colateral bem conhecido pela terapia com fenitoína, bloqueador do canal de Ca^{++} e ciclosporina.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Clinical Toxicology, European Association of Poisons Centres and Clinical Toxicologists Position Paper: Ipecac syrup. *J Toxicol Clin Toxicol* 42:133-143, 2004.
2. American Academy of Pediatrics Committee on Injury, Violence, and Poison Prevention Policy Statement: poison treatment in the home. *Pediatrics* 112:1182-1185, 2003.
3. Anderson J, Gonzalez J: *H. pylori* infection: review of the guideline for diagnosis and treatment. *Geriatrics* 55:44-49, 2000.
4. Antidiarrheal drug products for over-the-counter human use: final monograph. *Fed Reg* 68:18869-18882, 2003.
5. Befrits R, Granstrom M, Rylander M, et al: *Helicobacter pylori* in 205 consecutive endoscopy patients. *Scand J Infect Dis* 25:185-191, 1993.
6. Bytzer P, Morain C: Treatment of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter* 10(Suppl I):40-46, 2005.
7. Candelli M, Carloni E, Armuzzi A, et al: Role of sucralfate in gastrointestinal diseases. *Panminerva Med* 42:55-59, 2000.
8. Charan M, Katz PO: Gastroesophageal reflux disease in pregnancy. *Curr Treat Options Gastroenterol* 4:73-81, 2001.
9. Chey W, Wong BCY: American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 102:1-18, 2007.
10. Crawford JM, Kumar V: The oral cavity and the gastrointestinal tract. In Kumar V, Cotran RS, Robbins SL, editors: *Basic pathology*, ed 7, Philadelphia, 2003, Saunders.
11. Darkow T, Gora-Harper M, Goulson DT, et al: Impact of antiemetic selection on postoperative nausea and vomiting and patient satisfaction. *Pharmacotherapy* 21:540-548, 2001.
12. Dekel R, Morse C, Fass R: The role of proton pump inhibitors in gastro-oesophageal reflux disease. *Drugs* 64:277-295, 2004.
13. Del Valle J, Cohen H, Laine L, et al: Acid-peptic disorders. In Yamada T, Alpers DH, Laine L, et al, editors: *Textbook of gastroenterology*, ed 4, Philadelphia, 2003, Lippincott Williams & Wilkins.
14. DuPont HL: Travelers' diarrhea: antimicrobial therapy and chemoprevention. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2:191-198, 2005.
15. Higgins PDR, Johanson JF: Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol* 99:750-759, 2004.
16. Hill DR: Occurrence and self-treatment of diarrhea in a large cohort of Americans traveling to developing countries. *Am J Trop Med Hyg* 62:585-589, 2000.
17. Hoogerwerf WA, Pashricha PJ, Kalloo AN, et al: Pain: the overlooked symptom in gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 94:1029-1033, 1999.
18. Jewell D, Young G: Interventions for nausea and vomiting in early pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD000145, 2003.
19. Lee A, Done ML: Stimulation of the wrist acupuncture point P6 for preventing postoperative nausea and vomiting. *Cochrane Database Syst Rev* (3):CD003281, 2004.

20. Liu LX: Travel medicine, part II: malaria, traveler's diarrhea, and other problems. *Infect Med* 10:24-28, 1993.
21. McGinnis WL, Loprinzi CL, Buskirk SJ, et al: Placebo-controlled trial of sucralfate for inhibiting radiation-induced esophagitis. *J Clin Oncol* 15:1239-1243, 1997.
22. Moyer P: Therapies for reducing gastric acid linked to increased risk of *Clostridium difficile*. *JAMA* 294:2989-2995, 2005.
23. National Digestive Diseases Information Clearinghouse (NDDIC). Available at: http://digestive.niddk.nih.gov/statistics/statistics.htm. Accessed January 19, 2010.
24. Robinson M, Horn J: Clinical pharmacology of proton pump inhibitors: what the practising physician needs to know. *Drugs* 63:2739-2754, 2003.
25. Sandler RS, Everhart JE, Donowitz M, et al: The burden of selected digestive diseases in the United States. *Am J Gastroenterol* 12:1500-1511, 2002.
26. Song Q, Spahr A, Schmid RM, et al: *Helicobacter pylori* in the oral cavity: high prevalence and great DNA diversity. *Dig Dis Sci* 45:2162-2167, 2000.
27. Spiller R, Aziz Q, Creed F, et al: Guidelines on the irritable bowel syndrome: mechanisms and practical management. *Gut* 56:1770-1798, 2007.
28. Steffen R, Sack DA, Riopel L, et al: Therapy of travelers' diarrhea with rifaximin on various continents. *Am J Gastroenterol* 98:1073-1078, 2003.
29. Vutyavanich T, Kraisarin T, Ruangsri R: Ginger for nausea and vomiting in pregnancy: randomized, double-masked, placebo-controlled trial. *Obstet Gynecol* 97:577-582, 2001.
30. Yagiela JA: Agents affecting salivation. In Ciancio SG, editor: *ADA/PDR guide to dental therapeutics*, ed 4, Chicago, 2006, American Dental Association.
31. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, et al: Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 296:2497-2953, 2006.
32. Yates J: Traveler's diarrhea. *Am Family Physician* 71:2095-2100, 2005.

BIBLIOGRAFIA

American College of Gastroenterology Chronic Constipation Task Force: An evidence-based approach to the management of chronic constipation in North America, *Am J Gastroenterol* 100:S1-S4, 2005.

Brandt LJ, Prather CM, Quigley EMM: Systematic review on the management of chronic constipation in North America, *Am J Gastroenterol* 100:S5-S22, 2005.

Camilleri M: Management of the irritable bowel syndrome, *Gastroenterology* 120:652-668, 2001.

Ramkumar D, Rao SSC: Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review, *Am J Gastroenterol* 100:936-971, 2005.

Rendi-Wagner P, Kollaritsch H: Drug prophylaxis for travelers' diarrhea, *Clin Infect Dis* 34:628-633, 2003.

Scorza K, Williams A, Phillips JD: Evaluation of nausea and vomiting, *Am Family Physician* 76:76-84, 2007.

Yamada T, Alpers D, Kaplowitz L, editors: *Textbook of Gastroenterology*, vols 1 and 2, Philadelphia, 2003, Lippincott Williams & Wilkins.

CAPÍTULO 34

Farmacologia das Glândulas Hipófise, Tireoide e Paratireoide

GAIL T. GALASKO

HORMÔNIOS HIPOTALÂMICOS E HIPOFISÁRIOS

A glândula hipófise é constituída pelo lobo anterior (adenohipófise) e o posterior (neuro-hipófise). Conecta-se ao hipotálamo, situado logo acima, através de pedúnculo contendo fibras e capilares neurossecretórios. O sistema portal-hipofisário drena o hipotálamo e irriga a hipófise anterior. Inúmeros fatores de liberação ou hormônios reguladores produzidos pelo hipotálamo são transportados ao lobo anterior da hipófise através deste sistema. Estes fatores hipotalâmicos de liberação estimulam a produção e secreção de hormônios pela hipófise anterior. A Tabela 34-1 lista todos os fatores hipotalâmicos de liberação, hormônios da hipófise anterior, glândulas-alvo e hormônios glandulares-alvo. A secreção hormonal hipofisária é regulada por mecanismo de retroalimentação negativa. No caso da secreção de hormônios da hipófise anterior, a secreção de fatores de liberação hipotalâmicos é reduzida quando a concentração dos hormônios glandulares-alvo se eleva, ou aumenta quando esta diminui.

HORMÔNIOS DA HIPÓFISE POSTERIOR

O lobo posterior da hipófise secreta dois hormônios peptídicos homólogos: a vasopressina e a ocitocina. Estes hormônios são sintetizados no hipotálamo e transportados através das fibras neurossecretórias do pedúnculo até a hipófise posterior, onde são armazenados e liberados. Ambos os hormônios são peptídeos e possuem estruturas semelhantes.

Vasopressina

A vasopressina (hormônio antidiurético – ADH) atua nos rins, aumentando a reabsorção de água. Aumenta a resistência periférica total e exerce papel importante no controle da pressão sanguínea a longo prazo. A vasopressina também atua como vasoconstritor, participando na regulação da pressão arterial a curto prazo. Existem dois subtipos de receptor de vasopressina. Os receptores V_1, acoplados à proteína $G_{q/11}$, estimulam a fosfolipase C e a formação de inositol trifosfato. Esta é a via responsável pela ação vasoconstritora da vasopressina. Os receptores V_2, acoplados à proteína G_s, estimulam a adenilato ciclase e aumentam a formação de adenosina 3´,5´-monofosfato cíclico (AMPc). A estimulação dos receptores V_2 pela vasopressina promove seu efeito antidiurético. A falta de ADH leva ao diabetes insípido, resultando em poliúria e polidipsia.

Farmacocinética

A vasopressina pode ser administrada por via intravenosa, intramuscular ou intranasal. Como o fármaco é metabolizado no fígado e nos rins, apresenta meia-via aproximada de 20 minutos.

Usos terapêuticos

A vasopressina e o acetato de desmopressina, análogo sintético de ação prolongada que atua principalmente em receptores V_2, são utilizados no tratamento do diabetes insípido. Os receptores mediadores deste efeito estão presentes nas células do ducto coletor renal. A vasopressina é também empregada no controle de sangramentos em determinadas condições (p. ex., sangramento diverticular colônico). A vasopressina estimula a liberação do fator de von Willebrand e do fator de coagulação VIII, sendo utilizada no tratamento das deficiências destes fatores em certos tipos de hemofilia. A desmopressina é igualmente utilizada para redução da enurese noturna. A felipressina, análogo sintético da vasopressina, é vasoconstritor que, fora dos Estados Unidos, é utilizado com anestésicos locais como alternativa à epinefrina.

Ocitocina

Os receptores de ocitocina são acoplados à proteína $G_{q/11}$ e, uma vez estimulados, promovem aumento da concentração intracelular de Ca^{2+} e contração muscular. A ocitocina causa contração da musculatura lisa do útero e pode ter papel na iniciação do trabalho de parto. A ocitocina também promove a ejeção do leite em mães lactantes ao estimular células mioepiteliais localizadas ao redor dos alvéolos das glândulas mamárias. Dados recentes sugerem que este hormônio seja um neuropeptídeo envolvido em ampla gama de comportamentos sociais em diversas espécies. A ligação materna, as decisões sociais e o processamento de estímulos sociais, bem como a memória social, são intensificados pelo aumento dos níveis de ocitocina.

Farmacocinética

A ocitocina apresenta meia-vida de 5 minutos na circulação. Não se liga a proteínas plasmáticas e é metabolizada no fígado e nos rins.

Usos terapêuticos

A ocitocina é administrada por via intravenosa para estimular o trabalho de parto e induzir lactação no período pós-parto em casos de ingurgitamento da mama. Investigações estão sendo realizadas para avaliar seu uso em intervenções terapêuticas em diversas condições, especialmente as que se caracterizam por ansiedade e aberrações da função social, como o autismo.[12]

HORMÔNIOS DA HIPÓFISE ANTERIOR

Hormônio do Crescimento

O hormônio do crescimento (GH), também conhecido como somatotrofina, é o mais abundante dos hormônios produzidos pela hipófise anterior. A principal forma de GH é uma cadeia

TABELA **34-1**

Fatores de Secreção Hipotalâmicos Estimuladores e Respectivos Hormônios Tróficos da Hipófise Anterior, Glândulas-alvo e Hormônios Glandulares-alvo

HORMÔNIO HIPOTALÂMICO	HORMÔNIO HIPOFISÁRIO	ÓRGÃO-ALVO	HORMÔNIO PRODUZIDO
Hormônio liberador de corticotrofina	Adrenocorticotrofina	Córtex suprarrenal	Glicocorticoesteroides, mineralocorticoesteroides, andrógenos
Hormônio liberador de GH	GH (somatotrofina)	Fígado, ossos, outros tecidos	IGFs
Hormônio liberador de gonadotrofina	Hormônio foliculoestimulante, hormônio luteinizante	Gônadas	Estrógeno, progesterona, testosterona
Hormônio liberador de tireotrofina	Hormônio estimulador da tireoide	Tireoide	T_4, T_3

GH, hormônio do crescimento; *IGFs*, fatores de crescimento análogos à insulina; T_3, tri-iodotironina; T_4, tiroxina.

peptídica única, composta por 191 aminoácidos, com duas pontes sulfridila. O GH para uso farmacológico é produzido através de técnicas de DNA recombinante e contém a sequência de 191 aminoácidos da somatotrofina, GH recombinante humano, ou 192 aminoácidos, que consistem na somatotrofina adicionada de um grupo metionina extra na porção aminoterminal. Estas preparações são equipotentes.

Ações

O GH apresenta efeitos diretos e indiretos. Atua através de receptores de superfície celulares (família JAK/STAT). As ações diretas do GH incluem lipólise em adipócitos e estimulação da liberação de glicose pelo fígado. Estes efeitos opõem-se aos da insulina. Os efeitos anabólicos e promotores de crescimento do GH são indiretos e mediados pelo fator de crescimento de tipo I análogo à insulina (IGF-I). O IGF-I estimula a condrogênese e o crescimento dos tecidos esqueléticos e moles, além de aumentar a mitogênese, ampliando o número de células em vez do tamanho celular. O hormônio liberador de GH produzido no hipotálamo estimula a liberação de GH. A somastotatina produzida no hipotálamo inibe a liberação de GH e das secreções gastrintestinais.

Contrastando com os efeitos diretos do GH, os efeitos mediados pelo IGF-I são semelhantes aos da insulina. Este fator interage com receptores existentes na membrana celular que são semelhantes aos da insulina. Doses elevadas de insulina podem atuar nos receptores de IGF-I e vice-versa (Cap. 36). Doses farmacológicas de GH promovem efeito inicial similar ao da insulina seguido de outro efeito insulina-antagônico.

Farmacocinética

O GH endógeno circulante possui meia-vida de 20 a 25 minutos, embora existam formas de liberação lenta que possibilitam a administração de apenas uma ou duas injeções ao mês. O GH humano pode ser administrado por via subcutânea, com o pico dos níveis plasmáticos sendo alcançado em 2 a 4 horas. O metabolismo é hepático e renal.

Usos terapêuticos

O GH (somatrem, somatropina) é empregado no tratamento da deficiência do crescimento infantil (nanismo pituitário), enfraquecimento na síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e síndrome da deficiência de somatotrofina. O tratamento de curta duração de pacientes adultos que apresentam deficiência de GH resulta em aumento da massa corporal magra, diminuição da massa gordurosa, aumento da tolerância a exercícios e melhora do bem-estar psicológico. Há casos de uso abusivo de GH entre atletas[6] ou uso para obtenção de efeito antienvelhecimento. O GH é potente agente anabólico e pode atuar no controle clínico de lesões de queimaduras. O análogo do hormônio secretor de GH, sermorrelina, é empregado no tratamento da deficiência de GH em crianças que apresentam atraso no crescimento, bem como no diagnóstico para determinação da capacidade de liberação de GH da hipófise. A octreotida, análogo da somastotina que inibe a liberação de GH, é útil no tratamento de sintomas produzidos por tumores intestinais vasoativos, tumores carcinoides metastáticos e acromegalia. Outros usos são na diarreia associada à AIDS e varizes esofágicas. O pegvisomanto, antagonista competitivo do GH, é utilizado no tratamento da acromegalia.

Efeitos adversos

O GH pode induzir relativa resistência à insulina. Há registros indicando que o uso de GH causa diabetes em pacientes com AIDS[16] e diminui a sensibilidade dose-dependente à insulina, podendo intensificar o diabetes tipo 2 em crianças.[5] Pode causar escoliose em crianças e também artralgia, especialmente nas mãos e pulso. Os pacientes queixam-se de dor de cabeça, principalmente durante os primeiros meses de terapia, e devem ser observados com cautela (monitorados) devido à possibilidade de haver hipertensão intracraniana.

Prolactina

A prolactina, hormônio produzido na hipófise anterior, assemelha-se estruturalmente ao GH. A prolactina aumenta o crescimento do epitélio secretor da mama e estimula a produção de leite. Embora não apresente uso clínico, sua secreção pode ser alterada por certos fármacos. Como a dopamina inibe a liberação de prolactina (Tabela 34-2), fármacos que afetem os níveis de dopamina ou de receptores dopaminérgicos na hipófise também afetam a liberação de prolactina. A bromocriptina e a cabergolina são agonistas do receptor de dopamina utilizados para inibir a liberação de prolactina e reduzir o tamanho de tumores pituitários que a secretam.

Tireotrofina (Hormônio Estimulador da Tireoide)

A tireotrofina (hormônio estimulador da tireoide – TSH) é uma glicoproteína constituída por duas subunidades (α e β). Sua secreção é pulsátil e segue ritmo circadiano, com elevação dos níveis de TSH durante o sono, à noite. A secreção de TSH é controlada pelo

TABELA **34-2**

Fatores de Secreção Hipotalâmicos Inibitórios, Hormônios da Hipófise Anterior Inibidos e Glândulas-alvo

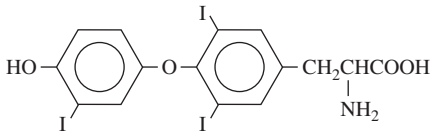
HORMÔNIO HIPOTALÂMICO	HORMÔNIO HIPOFISÁRIO INIBIDO	ÓRGÃO-ALVO
Dopamina	Prolactina	Mama
Somatostatina	Hormônio do crescimento	Fígado, osso, outros

hormônio secretor de tireotrofina (TRH), o qual é inibido através da retroalimentação negativa exercida pelo hormônio da tireoide. Como a produção de TRH é estimulada pelo frio e diminui diante de estresse severo, o TSH é igualmente afetado nestas condições. Este estimula a tireoide a sintetizar tireoglobulina e os hormônios tireoidianos tiroxina (T_4) e triiodotironina (T_3). O aumento dos níveis de hormônio tireoidiano livre na circulação resulta na diminuição da transcrição genética e da secreção de TSH.

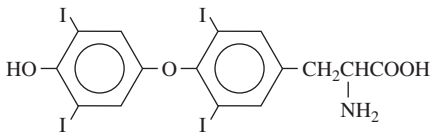
O receptor de TSH está acoplado à proteína G. Os efeitos desse hormônio são mediados pela estimulação da adenilato ciclase e pelo consequente aumento de AMPc (G_s – adenilato ciclase – AMPc) nas células da tireoide. O TSH também aumenta a ativação da fosfolipase C (G_q-PLC), além de ter utilidade diagnóstica e de estimular a captação de iodo (I^{131}) em pacientes com câncer de tireoide.

HORMÔNIOS DA TIREOIDE

Os princípios ativos da glândula tireoide são aminoácidos derivados da tironina que contêm iodo. São formados a partir de resíduos de tirosina iodados e suas estruturas estão representadas na Figura 34-1.



Triiodotironina (T_3)



Tiroxina (T_4)

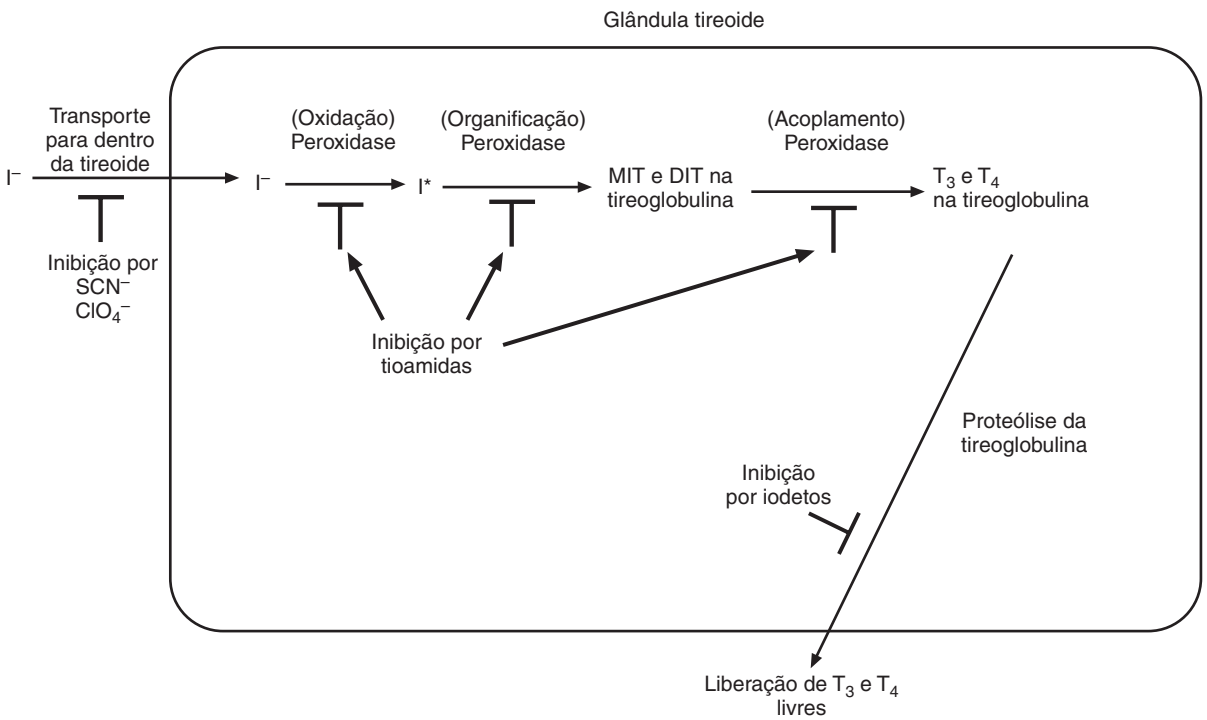
FIGURA **34-1** Estrutura dos hormônios da tireoide.

Síntese dos Hormônios da Tireoide

A síntese dos hormônios da tireoide está esquematizada na Figura 34-2. A primeira etapa consiste na captação de iodo pela glândula tireoide. Esta etapa pode ser iniciada por íons de tamanho e carga semelhantes, como o perclorato. A captação de iodo é seguida da oxidação deste íon a hipoiodito, e pela iodação de grupos tirosila de tireoglobulina para formar grupos iodotirosila. Resíduos de tirosina junto à molécula de tireoglobulina podem ser monoiodados a monoiodotirosina (MIT), ou diiodados para formar diiodotirosina (DIT). Esta etapa é catalisada pela tireoperoxidase e ocorre rapidamente. Os resíduos de iodotirosila são acoplados para formar resíduos iodotironila junto à tireoglobulina. Isto se dá tanto pela união MIT mais DIT para formar T_3, como de DIT mais DIT para formar T_4. A proporção de formação de T_4:T_3 é de aproximadamente 4:1. O acoplamento de grupos iodotirosila também é catalisado pela enzima peroxidase. Os hormônios da tireoide são liberados através da proteólise da tireoglobulina, sendo que a maior parte dos hormônios liberados é T_4, o qual é convertido a T_3 nos tecidos periféricos por ação de iodotironina deiodinases. O T_3 é cerca de quatro vezes mais potente que o T_4.

Controle da Secreção de Hormônio da Tireoide

O efeito do TSH sobre a glândula tireoide consiste em estimular a síntese e secreção dos hormônios T_4 e T_3 (discussão anterior). Além do TSH, a concentração de iodo no sangue desempenha papel importante na regulação da captação de iodo e na formação



*= Iodo em forma de hipoiodato

FIGURA **34-2** Síntese de hormônios da tireoide e sítios de ação de vários fármacos antitireoidianos. *DIT*, Diiodotirosina; *MIT*, monoiodotirosina; *T_3*, triiodotironina; *T_4*, tiroxina.

de hormônios tireoidianos na glândula tireoide. A iodação e a liberação dos hormônios da tireoide podem ser inibidas por doses elevadas de iodeto.

O eixo hipotálamo-hipófise-tireoide é estimulado pelo frio e deprimido por estresse severo. Está submetido ao controle por retroalimentação negativa mediado pelos hormônios da tireoide, os quais atuam no hipotálamo, diminuindo a síntese e secreção de TRH, e na hipófise, bloqueando a ação do TRH.

Ações dos Hormônios da Tireoide

Os hormônios da tireoide atuam difundindo-se pela membrana celular e ligando-se a receptores intracelulares em células-alvo. O T_4 é convertido a T_3 no interior da célula. O T_3 liga-se aos receptores com maior afinidade que o T_4. A ação dos hormônios da tireoide leva ao aumento da transcrição, resultando na síntese das proteínas responsáveis por muitas das ações desses hormônios. Os hormônios da tireoide são cruciais para o desenvolvimento e o metabolismo, exercendo efeito crítico no crescimento, parcialmente por ação direta e parcialmente ao potenciar o GH. Os hormônios da tireoide são importantes na resposta ao hormônio da paratireoide (PTH) e à calcitonina, além de serem fundamentais aos tecidos neurológicos e esqueléticos. A deficiência da tireoide durante o desenvolvimento causa cretinismo, alteração caracterizada por retardo mental e nanismo.

Além disso, os hormônios da tireoide regulam o metabolismo na maioria dos tecidos, aumentando a taxa metabólica basal e a taxa respiratória em repouso. Os hormônios da tireoide estimulam o coração, levando à aceleração e fortalecimento dos batimentos cardíacos, e também ao aumento do débito cardíaco. O consumo energético é também muito estimulado no músculo esquelético, fígado e rim. O T_3 sensibiliza o coração aos efeitos das catecolaminas endógenas circulantes por efeito direto nos canais de Ca^{2+},[8] sendo que os hormônios da tireoide induzem ao aumento do número de receptores β-adrenérgicos.[17]

Farmacocinética

Os hormônios da tireoide ligam-se intensamente a proteínas, principalmente à globulina ligadora de tiroxina encontrada no plasma. Estes hormônios também são ligados à pré-albumina ligadora de tiroxina e à albumina. A meia-vida do T_4, normalmente, é de 6 a 7 dias, sendo reduzida para 3 a 4 dias no hipertireoidismo. O T_3 liga-se mais fracamente às proteínas plasmáticas e possui meia-vida aproximada de 2 dias.

ALTERAÇÕES DA TIREOIDE

Mundialmente, a causa mais comum de alterações na tireoide é a deficiência de iodo. Nos Estados Unidos, a principal causa do hipotireoidismo é a tireoidite de Hashimoto, doença autoimune. A doença de Graves (bócio tóxico difuso), outra doença autoimune, é a causa mais comum de hipertireoidismo nesse mesmo país.

Hipotireoidismo

A deficiência da tireoide durante o desenvolvimento causa cretinismo, o qual é caracterizado pelo total retardo do crescimento e por deficiência mental. A deficiência da tireoide em indivíduos adultos resulta no hipotireoidismo e, nos casos mais graves, em mixedema. O hipotireoidismo é doença endócrina comum, que atinge 1,4% a 2% das mulheres e 0,1% a 0,2% dos homens. A prevalência das formas manifesta e subclínica de hipotireoidismo é significativamente maior entre mulheres, em comparação aos homens, aumentando dramaticamente entre as mulheres após os 40 anos de idade e afetando 5% a 10% das mulheres com mais de 50 anos de idade.[2] O hipotireoidismo subclínico é comum, principalmente entre as mulheres mais idosas.[15] Tem sido sugerido que esta condição pode estar associada ao aumento da taxa de mortalidade, particularmente na doença cardiovascular e à súbita diminuição da contratilidade miocárdica.[11] O hipotireoidismo subclínico está associado a pequeno aumento da concentração do colesterol de lipoproteínas de baixa densidade e diminuição do colesterol de alta densidade, que aumentam o risco para o desenvolvimento de aterosclerose e doença das artérias coronárias.[10] Observa-se, também, comprometimento cognitivo, bem como comprometimento significativo da atenção, velocidade motora, memória e organização visual espacial.[4] Adicionalmente, o hipotireoidismo é importante fator de risco da síndrome do túnel do carpo.[14]

Sinais e Sintomas de Hipotireoidismo

Os sintomas típicos do hipotireoidismo incluem letargia, fadiga, perda de energia e desânimo, retardo da atividade intelectual e motora, diminuição do apetite, aumento de peso e pele ressecada, fria e áspera. Observa-se, ainda, queda capilar, com perda do terço externo das sobrancelhas. Pacientes com hipotireoidismo apresentam intolerância ao frio, bradicardia, hipotensão e fragilidade capilar aumentada, bem como resposta exagerada a depressores do sistema nervoso central, como sedativos e analgésicos narcóticos.

Terapia de Reposição

Entre os produtos de origem animal, a tireoide dessecada é composta de glândulas tireoides de animais. Inúmeras preparações de levotiroxina sódica (T_4) estão disponíveis. A liotironina sódica (T_3) e o liotrix, que consiste numa mistura de T_4 e T_3 na proporção de 4:1, também são disponibilizados para uso. O T_4 sintético possui conteúdo uniforme e meia-vida longa, sendo preferido e mais amplamente empregado como medicação de reposição tireoidiana. Devido ao maior potencial cardiotóxico e à meia-vida mais curta, o uso de T_3 é controverso e bem mais raro. Entretanto, para alguns pacientes, a combinação de T_3 e T_4 funciona melhor que o T_4 isoladamente.[3] Experimentos realizados com ratos têm mostrado que apenas a reposição com T_3 e T_4 garante o eutireoidismo em todos os tecidos.

Os hormônios da tireoide são bem absorvidos após a administração oral. A absorção de T_4 pode ser reduzida, contudo, por alimentos, preparações de Ca^{2+} e antiácidos contendo alumínio. A absorção de T_4 é melhor pela manhã, com o estômago do paciente ainda vazio. A absorção de T_3, que é quase total, não é afetada pela comida.

A levotiroxina possui meia-vida aproximada de 7 dias, sendo que demora em torno de 1 mês para tornar-se estável. A meia-vida da liotironina é menor (<2 dias), assim como a duração de seu efeito.

Hipertireoidismo

O hipertireoidismo pode ser causado pela doença de Graves (bócio tóxico difuso), alteração autoimune, ou pelo bócio tóxico nodular. A doença de Graves é a causa mais comum de hipertireoidismo nos Estados Unidos. No hipertireoidismo (tireotoxicose), há produção excessiva de hormônios da tireoide, resultando na elevação da taxa metabólica, aumento da frequência e da contratilidade cardíaca e aumento da sensibilidade às catecolaminas. Outros sinais e sintomas são aumento do apetite, mas perda de peso, enfraquecimento da musculatura esquelética ou perda de massa muscular, aumento da temperatura corporal, sensibilidade ao calor, nervosismo e tremores. É possível haver exoftalmia na doença de Graves.

O hipertireoidismo pode ser tratado cirúrgica ou farmacologicamente. Os tratamentos mais comuns são descritos subsequentemente.

FÁRMACOS EMPREGADOS NO TRATAMENTO DO HIPERTIREOIDISMO

Os principais fármacos utilizados na inibição da produção dos hormônios da tireoide são iodo radiativo (I^{131}), tioamidas e iodeto.

Iodo Radiativo

O isótopo I^{131} tem meia-vida de 8 dias e emite radiação γ e partículas β. Administrado por via oral, concentra-se na tireoide, enquanto as partículas β destroem a glândula. Os sintomas de hipertireoidismo começam a melhorar dentro de poucos dias ou em poucas semanas, porém, geralmente, o efeito completo só é observado depois de 2 a 3 meses.

O I^{131} é seletivo para a glândula tireoide. As vantagens proporcionadas pelo uso do I^{131} incluem o custo comparativamente inferior, pois não há necessidade de cirurgia, e o fato de não haver relatos de morte associados a este tratamento. Por outro lado, apresenta a desvantagem de frequentemente produzir hipotireoidismo como efeito tardio. Entretanto, acredita-se atualmente que o hipotireoidismo seja o estágio final do hipertireoidismo, e não o resultado de tratamento excessivo com I^{131}. O uso de I^{131} não é recomendado para crianças e pacientes grávidas. Uma dose baixa de I^{131} pode ser utilizada para testar a função da tireoide.

Tioamidas

Propiltiouracila e metimazol, entre as tioamidas, são os fármacos antitireoidianos mais importantes utilizados nos Estados Unidos (Fig. 34-3). Estes fármacos estão relacionados à tioureia e contém um grupo tiocarbamida que é essencial à sua atividade antitireoidiana.

Mecanismo de ação

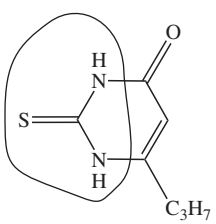
As tioamidas inibem a peroxidase da tireoide, diminuem a oxidação de iodeto, a iodação de tirosinas e o acoplamento de resíduos de iodotirosila e iodotironila (Fig. 34-2). Consequentemente, é sintetizada quantidade menor de hormônios tireoidianos. A propiltiouracila também inibe a conversão periférica de T_4 a T_3.

Farmacocinética

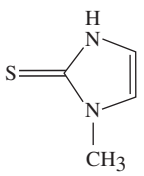
As tioamidas são administradas por via oral. O metimazol é distribuído por todo o conteúdo de água do corpo e possui meia-vida plasmática de 6 a 15 horas. A dose média é responsável por mais de 90% da inibição da incorporação de iodeto pela tireoide no período de 12 horas, contudo demora algumas semanas para que a resposta clínica se manifeste, devido à longa meia-vida do T_4 e porque é possível que haja estoques de hormônio na tireoide que necessitam ser depletados. As ações da propiltiouracila podem ser observadas mais rapidamente, dada a inibição da conversão de T_4 em T_3.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos incluem o desenvolvimento ocasional, reversível, ainda que rápido, de agranulocitose; erupções; dor; rigidez articular; parestesias e perda ou despigmentação dos cabelos.



Propiltiouracila



Metimazol

FIGURA **34-3** Estrutura química da propiltiouracila e do metimazol. O grupo tiocarbamida foi destacado com um círculo na propiltiouracila.

Usos terapêuticos

As tioamidas são utilizadas no controle do hipertireoidismo antecipadamente à remissão espontânea, antes da cirurgia, ou com I^{131} para acelerar a recuperação a partir do hipertireoidismo.

Inibidores Iônicos

Os inibidores iônicos interferem na concentração de iodeto através da glândula tireoide. São ânions monovalentes semelhantes ao iodeto, como o tiocianato e o perclorato, por exemplo. Seus efeitos podem ser superados por doses elevadas de iodeto. O tiocianato, que não é clinicamente utilizado, pode ser formado durante a digestão de certos alimentos, como repolho, e exercer efeito antitireoidiano.

Iodeto

O iodeto é o medicamento mais antigo utilizado no tratamento de alterações da tireoide. Iodo/iodeto é necessário à síntese de hormônios da tireoide (Fig. 34-2); entretanto, concentrações elevadas de iodeto limitam seu próprio transporte, além de inibirem a síntese de iodotirosinas e iodotironinas (organificação), bem como a liberação de hormônios tireoidianos. Estes efeitos, que dependem da concentração intracelular de iodeto, são transitórios. Elevadas concentrações plasmáticas de iodeto também inibem a liberação de hormônios tireoidianos. O iodeto tem sido empregado no período pré-operatório, na preparação para tireoidectomias, pois reduz a vascularização glandular. O iodeto também é utilizado com fármacos antitireoidianos e propranolol no tratamento da crise tireotóxica.

A hipersensibilidade aos iodetos constitui o principal efeito adverso. O iodismo, que é a intoxicação crônica por iodo, produz muitos efeitos adversos, entre os quais paladar desagradável, queimação na boca e garganta, dor de dente e gengiva e aumento da salivação. Usualmente, ocorrem sintomas semelhantes aos do resfriado comum, bem como erupção cutânea, irritação gástrica e diarreia. Também pode haver inflamação da laringe, tonsilas e pulmões, assim como aumento das glândulas parótidas e submandibulares. O iodeto concentra-se nas glândulas salivares.

IMPLICAÇÕES NA ODONTOLOGIA

Hipo e hipertireoidismo subclínicos são condições comuns e bem definidas, que frequentemente progridem para a doença manifesta. A apresentação clínica das alterações da tireoide, geralmente, é discreta em adultos mais idosos, podendo ser confundida com o envelhecimento normal.

Hipotireoidismo

O hipotireoidismo é cinco a seis vezes mais comum que o hipertireoidismo. O hipotireoidismo afeta 7 a 10 vezes mais mulheres que homens, e a incidência da doença aumenta abruptamente com a idade, entre as mulheres com mais de 40 anos, afetando 5% a 10% das mulheres com mais de 50 anos.[2,15] Os estados subclínicos podem contribuir para quadros de hiperlipidemia, disfunção cardíaca e osteoporose.[15]

O dentista deve estar apto a detectar os sinais e sintomas da doença tireoidiana subclínica e encaminhar o paciente para avaliação médica e tratamento, sobretudo em casos de hipotireoidismo, quando os sinais e sintomas são sutis e assemelham-se aos da depressão (Quadro 34-1). Consequentemente, é possível que a doença não seja diagnosticada. O hipotireoidismo subclínico em indivíduos mais jovens pode manifestar-se como erupção tardia de dentes, má oclusão e retardo do crescimento esquelético. Outras manifestações orais de hipotireoidismo incluem aumento do tamanho e formação de sulcos na língua. Pacientes com hipotireoidismo apresentam fragilidade capilar aumentada e resposta exagerada a depressores do sistema nervoso central, como sedativos e opioides.

O hipotireoidismo clínico ou mixedema pode ser reconhecido através da expressão aborrecida do paciente; pálpebras inchadas; alopecia no terço externo das sobrancelhas; pele seca e enrugada; cabelo ressecado, quebradiço e espesso; aumento do tamanho da língua; desaceleração da atividade física e mental; anemia; consti-

QUADRO **34-1**

Sinais Comuns de Hipotireoidismo e Depressão

- Humor deprimido
- Falta de interesse
- Ganho de peso
- Sono perturbado
- Enfraquecimento muscular/fala lenta
- Perturbações da concentração e da cognição
- Sentimentos de culpa ou inadequação/incapacidade de superação

pação e sensibilidade aumentada ao frio. Em pacientes com mixedema, situações de estresse, como cirurgias, trauma ou infecções, podem precipitar coma mixedematoso. O coma mixedematoso é muito raro e ocorre predominantemente em mulheres idosas, estando associado à taxa de mortalidade superior a 50%.[1]

Hipertireoidismo

O indivíduo com tireotoxicose caracteriza-se por apresentar pele quente e úmida, tez rosada, perda de peso, cabelos finos e friáveis, e unhas amolecidas. A sudorese profusa é comum entre os pacientes com esta doença. É possível haver acloridria, e cerca de 3% dos indivíduos afetados desenvolvem anemia perniciosa. Indivíduos com hipertireoidismo são nervosos, emocionalmente instáveis e estão sempre em movimento. Exibem tremor das mãos e enfraquecimento da língua e dos músculos. Na tireotoxicose, há aumento da perda óssea, sendo que os pacientes também apresentam aumento da fração de ejeção e da frequência cardíaca, bem como palpitações. Podem ocorrer arritmias supraventriculares. A oftalmopatia de Graves pode ser identificada através da retração das pálpebras, proptose e olhos fixos e brilhantes. Os pacientes com hipertireoidismo são altamente sensíveis à epinefrina. O propranolol alivia sintomas adrenérgicos, como sudorese, tremores e taquicardia.

A osteoporose do osso alveolar é uma das complicações orais da tireotoxicose, observando-se, mais frequentemente, a incidência de cáries dentais e doença periodontal. Em crianças, os dentes e mandíbulas desenvolvem-se mais rapidamente e há perda precoce dos dentes deciduais, bem como aparecimento precoce dos dentes permanentes. Alterações gengivais resultantes do hipertireoidismo podem prejudicar o ajuste de dentaduras.

HORMÔNIOS DA HOMEOSTASE DE CA^{2+}

Hormônio da Paratireoide

As glândulas paratireoides (geralmente em número de quatro) estão posicionadas na superfície posterior da tireoide. As células principais secretam PTH, o qual é formado através da proteólise de um precursor maior. O PTH é um polipeptídeo composto por 84 aminoácidos e possui peso molecular de aproximadamente 9.500 Da. A perda dos dois primeiros aminoácidos é responsável pela perda da maior parte de sua atividade biológica.

Regulação da secreção

O principal fator no controle da secreção de PTH é a concentração plasmática de Ca^{2+}. Elevadas concentrações de Ca^{2+} no plasma diminuem a secreção de PTH, enquanto a diminuição dos níveis de Ca^{2+} estimula a secreção do hormônio. O Ca^{2+} regula a secreção de PTH através da interação com um receptor Ca^{2+}-sensível acoplado à proteína G, localizado na superfície celular. O fosfato regula indiretamente a secreção de PTH através da formação de complexos com Ca^{2+}. O aumento da concentração de fosfato reduz os níveis de Ca^{2+} e aumenta a secreção de PTH. O calcitriol (1,25-diidroxivitamina D_3) inibe diretamente a secreção do hormônio, atuando ao nível da transcrição genética.

Efeitos farmacológicos

O PTH regula o Ca^{2+} e os fosfatos, aumentando a concentração plasmática de Ca^{2+} e diminuindo a de fosfato. A principal função do PTH é manter constante a concentração extracelular de Ca^{2+}.

Os tecidos-alvo mais importantes da ação do PTH são os ossos e os rins. Nos ossos, o PTH aumenta a liberação de Ca^{2+} e fosfato ao aumentar a reabsorção óssea. O hormônio atua sobre o osteoblasto e induz a expressão de RANK ligante (RANKL), o qual estimula a atividade de osteoclastos, resultando em aumento da reciclagem óssea. O PTH aumenta, portanto, a formação e a reabsorção ósseas. Dose constante de PTH aumenta a reabsorção óssea. A administração de baixas doses do hormônio estimula o crescimento de ossos corticais e trabeculares.[13] A teriparatida (PTH 1-34 humano recombinante) foi aprovada para o tratamento da osteoporose. No rim, o PTH aumenta a reabsorção de Ca^{2+} e Mg^{2+} e diminui a reabsorção de fosfato. O PTH também intensifica a conversão da vitamina D em sua forma ativa, 1,25-diidroxivitamina D_3 (calcitriol), a qual é secretada na circulação e atua no trato gastrintestinal para aumentar a absorção de Ca^{2+}.

Farmacocinética

A meia-vida do PTH é de alguns minutos, e ele é depurado principalmente pelo fígado e pelos rins.

Calcitonina

A calcitonina é secretada pelas células parafoliculares da glândula tireoide. É sintetizada como pró-hormônio e processada a hormônio. Apresenta grande variabilidade conforme a espécie, sendo que, nos humanos, apresenta-se com cadeia peptídica única, composta por 32 aminoácidos, cujo peso molecular é de 3.600 Da. Existe uma ponte dissulfeto entre as posições 1 e 7, a qual é essencial à sua atividade biológica.

Controle da secreção

A elevação da concentração de Ca^{2+} extracelular constitui o principal estímulo à secreção de calcitonina. A liberação de calcitonina é também estimulada por hormônios do trato gastrintestinal, incluindo a colecistocinina e a gastrina.

Ações

A calcitonina atua em receptores acoplados à proteína G localizados na superfície de células-alvo. Reduz as concentrações plasmáticas de Ca^{2+} e fosfato, principalmente ao inibir a atividade de osteoclastos e a reabsorção óssea. A calcitonina também atua sobre os rins, aumentando a eliminação urinária de Ca^{2+} e fosfato.

Usos terapêuticos

A calcitonina é utilizada no tratamento da doença de Paget, na qual ocorre o remodelamento excessivo e desorganizado dos ossos, e em alguns pacientes que apresentam osteoporose. A calcitonina do salmão, que é mais potente e possui meia-vida mais longa que a de mamíferos, é tipicamente empregada em terapêutica através de injeção ou inalação (*spray*) nasal.

Efeitos adversos

Náusea e alterações no trato gastrintestinal são os efeitos adversos mais comuns. Também pode haver aparecimento de erupções, com prurido e edema.

Vitamina D

A vitamina D é o nome dado a duas substâncias correlatas: colecalciferol (vitamina D_3) e ergocalciferol (vitamina D_2). Ambas são ativas nos seres humanos e capazes de prevenir ou curar o raquitismo. O colecalciferol é formado na pele a partir de 7-diidrocolesterol por ação da radiação ultravioleta; o ergocalciferol é proveniente das plantas. A vitamina D é também encontrada em produtos consumidos na dieta.

A principal ação da vitamina D é controlar a homeostase de Ca^{2+}. A vitamina D facilita a absorção de Ca^{2+} e fosfato no intestino delgado, interage com o PTH para aumentar a mobilização de Ca^{2+} e fosfato a partir dos ossos e também reduz a eliminação renal destes íons. Além disso, a vitamina D afeta o remodelamento

ósseo. Estudos recentes sugerem que esta vitamina pode ter várias outras funções, entre as quais efeitos anti-inflamatórios (modulação negativa do fator de necrose tumoral α e das interleucinas 1, 6 e 8). A vitamina D é utilizada no tratamento do hipoparatireoidismo secundário.

Seu efeito final consiste em aumentar a concentração sérica de Ca^{2+} e fosfato. Tal efeito difere do efeito final do PTH, que consiste em aumentar a concentração de Ca^{2+} no soro e reduzir a de fosfato. Os efeitos do PTH e da vitamina D são mostrados na Tabela 34-3.

A vitamina D é um pró-hormônio precursor de inúmeros metabólitos biologicamente ativos. O colecalciferol é biotransformado a 25-hidrocolecalciferol (calcifediol) no fígado, sendo convertido em 1,25-diidroxivitamina D_3 (calcitriol) e 24-25-diidroxivitamina D_3 (secalcifediol) no rim.

O calcitriol é biologicamente o mais ativo dos metabólitos da vitamina D (Fig. 34-4)[20] estimulando a absorção de Ca^{2+} e fosfato a partir do trato gastrintestinal. O calcitriol é necessário à mineralização óssea, embora estimule diretamente a reabsorção óssea.[7] No rim, causa discreto aumento da reabsorção de Ca^{2+} e fosfato. Os receptores de calcitriol são encontrados em vários tecidos, incluindo os ossos, intestinos e rins. Estes receptores são intracelulares, assim como tipicamente o são os receptores de outros hormônios esteroides. A ligação do calcitriol aos seus receptores leva ao aumento seletivo da transcrição e produção de proteínas, como os ligantes de Ca^{2+} encontrados no trato gastrintestinal. O calcitriol pode também atuar diretamente na membrana e alterar o fluxo de Ca^{2+}. Além de seus efeitos clássicos (anteriormente discutidos), o calcitriol apresenta muitos outros, tais como a regulação da secreção de PTH, a produção de citocinas e a proliferação e diferenciação de inúmeras células. O secalcifediol estimula a formação óssea e é essencial à cicatrização de fraturas.

O calcifediol (25-hidroxicolecalciferol) é mais potente que o calcitriol em termos de estimulação da reabsorção renal de Ca^{2+} e fosfato. O calcifediol pode ser o principal metabólito envolvido na regulação do fluxo de Ca^{2+} e da contratilidade no músculo.

Níveis elevados de Ca^{2+} e fosfato reduzem a quantidade de 1,25-diidroxivitamina D_3 produzida pelo rim, e diminuem a quantidade de 24,25-diidroxivitamina D_3. O calcitriol inibe diretamente a secreção de PTH ao exercer ação direta sobre a transcrição do gene de PTH.

TABELA **34-3**

Efeitos do Hormônio da Paratireoide e da Vitamina D nos Ossos, Trato Gastrintestinal e Rins

ÓRGÃO	HORMÔNIO DA PARATIREOIDE	VITAMINA D
Ossos	Doses baixas aumentam a formação óssea; doses elevadas aumentam a reabsorção óssea	Secalcifediol pode aumentar a formação óssea; calcitriol aumenta a reabsorção óssea
Trato gastrintestinal	Aumenta a absorção de Ca^{2+} e fosfato (através do aumento da produção de calcitriol)	Calcitriol aumenta a absorção de Ca^{2+} e de fosfato
Rim	Diminui a excreção de Ca^{2+} e aumenta a de fosfato	Diminui a excreção de Ca^{2+} e de fosfato
Efeito global	Aumenta a concentração plasmática de Ca^{2+} e diminui a de fosfato	Aumenta a concentração plasmática de Ca^{2+} e de fosfato

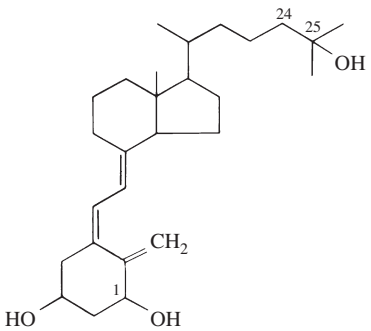


FIGURA **34-4** Fórmula estrutural da forma ativa primária da vitamina D: 1,25-diidroxicolecalciferol (calcitriol).

A vitamina D usualmente é administrada por via oral. Após ser absorvida, circula junto com seus metabólitos no plasma ligados à proteína ligadora de vitamina D, a qual é uma α-globulina. A vitamina D (colecalciferol) possui meia-vida plasmática de 19 a 25 horas, porém é armazenada na gordura por tempo prolongado. A principal forma circulante é o calcifediol, cuja meia-vida é de 19 dias. A meia-vida do calcitriol é de 3 a 5 dias.

O calcifediol e o calcitriol estão disponíveis para uso clínico sob a forma de vitamina D. Além disso, o doxercalciferol e o paricalcitol foram aprovados para uso no tratamento do hiperparatireoidismo secundário em pacientes que apresentam insuficiência renal.

Bisfosfonatos

Os bisfosfonatos são análogos do pirofosfato (Figs. 34-5 a 34-8) que estão agrupados em três classes distintas: bisfosfonatos não nitrogenados (etidronato, clodronato, tiludronato), bisfosfonatos nitrogenados lineares (pamidronato, alendronato, ibandronato) e bisfosfonatos nitrogenados com anel (risedronato, ácido zoledrônico). Fármacos não nitrogenados apresentam potência bastante baixa, fármacos nitrogenados lineares apresentam potência moderada e fármacos nitrogenados anelares são altamente potentes.

A principal ação dos bisfosfonatos consiste na inibição da reabsorção óssea mediada por osteoclastos. Como as citocinas liberadas por osteoclastos promovem a diferenciação de osteoblastos a partir do precursor, a formação de osso osteoblástico está acoplada à reabsorção óssea osteoclástica. Com a inibição dos osteoclastos, verifica-se diminuição indireta e secundária da formação óssea. Acredita-se que este processo seja responsável pelo retardamento da cicatrização e pela promoção de osteonecrose da mandíbula por bisfosfonato.

Os mecanismos de ação dos bisfosfonatos ainda não são completamente conhecidos. Acredita-se que os bisfosfonatos sejam incorporados à matriz óssea e internalizados pelo osteoclasto durante a reabsorção, incapacitando-o. Os fármacos não nitrogenados aparentemente repõem o fosfato distal na adenosina 5´-trifosfato (ATP), inutilizando-a para a produção de energia. Demonstrou-se que os bisfosfonatos nitrogenados inibem a farnesil difosfato sintase, que é uma enzima essencial à via de biossíntese de colesterol e na isoprenilação de várias proteínas regulatórias, incluindo GTPases, Ras, Rac, Rho e Cdc. Estas últimas proteínas exercem papel limitante sobre a atividade do osteoclasto.[18]

Farmacocinética

É crucial entender que existe enorme diferença entre o modo de ação dos bisfosfonatos administrados por via oral e as preparações administradas por via intravenosa. Os bisfosfonatos orais são precariamente absorvidos após a administração, sendo que apenas cerca de 2% do fármaco atinge a circulação sanguínea. Como os alimentos diminuem significativamente essa absorção, tais fármacos devem ser tomados apenas com água, após período de jejum durante a noite, e 2 horas antes do café da manhã. A biodisponi-

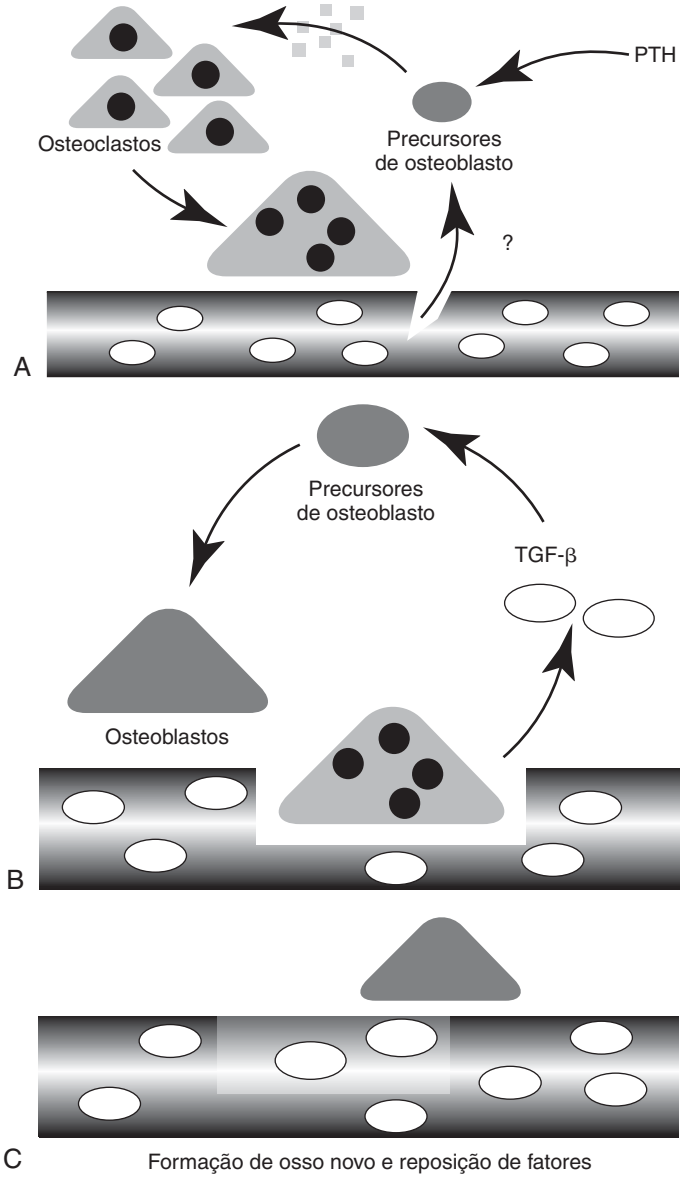


FIGURA **34-5** Processos fisiológicos ósseos normais. **A**, Microfraturas que ocorrem no osso liberam mediadores químicos (ainda desconhecidos) que estimulam precursores osteoblásticos a liberar citocinas (p. ex., RANK ligante). O hormônio da paratireoide (*PTH*) proporciona estímulo semelhante. As citocinas desencadeiam a coalescência de osteoclastos em células multinucleares ativadas. **B**, Osteoclastos ativados quebram o osso ao redor da microfratura. Ao fazer isso, liberam o fator transformador do crescimento β (*TGF-β*) e outras citocinas encontradas na matriz estrutural do osso. O TGF-β estimula a diferenciação terminal dos precursores de osteoblastos em osteoblastos maduros. **C**, Osteoblastos maduros dispõem-se próximos à matriz e repõem os fatores de crescimento do suprimento intramatriz. (Adaptado de Green, JR: Bisphosphonates: preclinical review, *Oncologist* 9 [Suppl 4]: 3-13, 2004.)

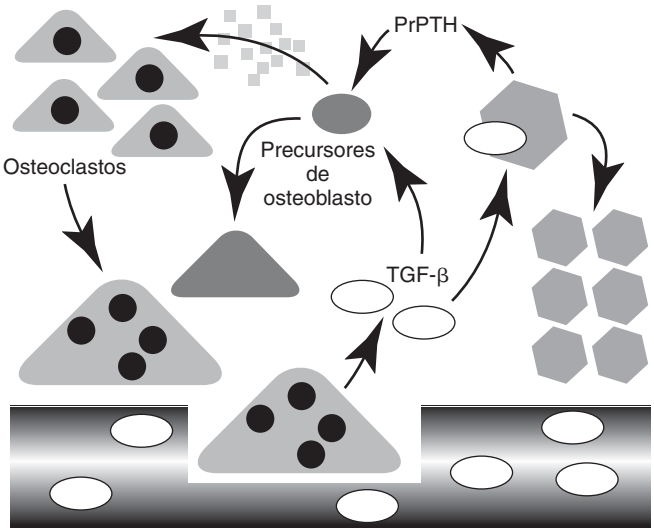


FIGURA **34-6** Teoria do rompimento (*estilhaçamento*) no câncer. Células metastáticas (ilustradas como hexágonos) parecem romper o processo fisiológico normal de vários modos. Primeiramente, elas "roubam" o fator transformador do crescimento β (*TGF-β*) do sistema e o utilizam para estimular sua própria proliferação, dando início ao aparecimento de células cancerígenas adicionais. Em segundo lugar, liberam peptídeo relacionado ao hormônio da paratireoide (*PrPTH*), um peptídeo análogo capaz de estimular os precursores de osteoblastos para liberarem mais citocinas ativadoras de osteoclastos. Teoricamente, com menos TGF-β disponível para a diferenciação de osteoblastos e mais citocinas disponíveis para ativar os osteoclastos, o número de osteoclastos supera o de osteoblastos e promove lesões líticas no osso. Este processo, associado ao aparecimento de células cancerosas adicionais, origina lesões metastáticas no osso e provoca hipercalcemia. (Adaptada de Green, JR: Bisphosphonates: preclinical review, *Oncologist* 9 [Suppl 4]: 3-13, 2004.)

bilidade é reduzida se o fármaco for ingerido com café ou suco de laranja concomitante. A ausência de padrão de absorção significativa é considerada um dos principais motivos do baixo risco de desenvolvimento de osteonecrose mandibular na administração desses fármacos por via oral, ainda que eles pertençam a classes de maior potência (p. ex., alendronato e risedronato). Estima-se que os fármacos administrados por via intravenosa, pamidronato e ácido zoledrônico, apresentem cerca de 40% da dose disponibilizada aos ossos, após a conjugação no fígado e a eliminação renal. O risco de osteonecrose torna-se bem maior com o uso das formas intravenosas destes fármacos, particularmente no caso do ácido zoledrônico, que é altamente potente. Os fármacos administrados por via oral incluem alendronato, etidronato, ibandronato, risedronato e tiludronato.

Os bisfosfonatos, diferentemente do pirofosfato, não são metabolizados e são eliminados inalterados através da urina. Os níveis plasmáticos caem em mais de 95% no período de 6 horas, porém a meia-vida terminal pode passar de 10 anos devido à lenta liberação a partir do esqueleto ao qual se ligam.

Usos terapêuticos

Os bisfosfonatos são empregados no tratamento de doenças em que há rápida reposição óssea ou atividade osteolítica excessiva.[19] São utilizados no tratamento da osteoporose, doença de Paget e doença óssea maligna. No tratamento da osteoporose, o alendronato e o risedronato têm diminuído significativamente a incidência de fraturas e melhorado a densidade mineral óssea.[9,21] Estes fármacos não promovem a redução de formação óssea observada com o uso de etidronato.

No câncer, particularmente no câncer de mama, a inibição da osteólise tem sido terapeuticamente efetiva na redução de metástases para a mandíbula e da hipercalcemia associada a malignidades, e também como terapia adjunta no retardo ou prevenção da dor esquelética associada ao câncer. A terapia reduz a incidência de fraturas e pode igualmente reduzir a necessidade de radioterapia. Na doença de Paget, os bisfosfonatos diminuem a rápida velocidade de reposição óssea e retardam a progressão da doença.[11]

Efeitos adversos

Os efeitos adversos mais comuns dos bisfosfonatos são as alterações que envolvem o trato gastrintestinal. O uso de preparações

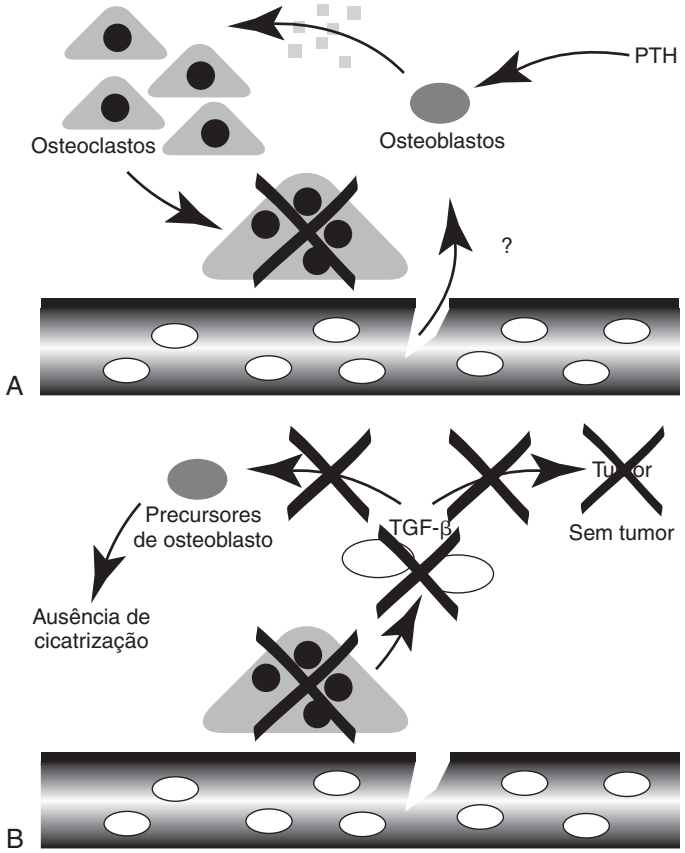


FIGURA **34-7** Efeitos dos bisfosfonatos. Os bisfosfonatos são incorporados à matriz óssea de modo semelhante ao pirofosfato. Alguns bisfosfonatos podem permanecer ligados e ativos durante meses e até anos. **A**, Bisfosfonatos, através de pelo menos dois mecanismos, atuam no rompimento da função ou da indução da apoptose em osteoclastos (ou ambos), tornando-os parcial ou completamente incapazes de romper o osso. *PTH*, hormônio da paratireoide. **B**, Sem partição óssea, não há liberação de fator transformador do crescimento β (*TGF*-β) a partir da matriz, a qual não só limita a formação do tumor, como também a hipercalcemia, e ainda reduz a capacidade de reabilitação óssea. Presume-se que este efeito seja incompleto, pois nem todos os osteoclastos são afetados. Há ainda questões não respondidas acerca do motivo pelo qual este processo parece ocorrer em grau maior na mandíbula, em comparação a outros ossos do corpo. (Adaptada de Green, JR: Bisphosphonates: preclinical review, *Oncologist 9* [Suppl 4]: 3-13, 2004.)

orais pode ocasionar esofagite, a qual é evitada pela administração de preparações com quantidades abundantes de água e com o paciente em posição vertical. Inibidores da bomba de prótons (Cap. 33) podem também ser empregados. O uso de uma forma intravenosa de bisfosfonato, como o ácido zoledrônico, é outra alternativa. Os bisfosfonatos podem causar dor musculoesquelética, tendo sido demonstrado também osteonecrose especialmente na mandíbula e, em menor extensão, no maxilar. Há poucas evidências de que tais agentes causem lesões importantes em alguma parte do corpo. Embora a osteonecrose não seja frequentemente observada, é mais comum entre pacientes tratados com bisfosfonatos intravenosos. Estima-se que o risco de desenvolvimento de osteonecrose em pacientes que estejam recebendo bisfosfonatos por via oral seja aproximadamente de 1 em 100.000 exposições indivíduo-ano. No caso de pacientes sob terapia com bisfosfonato intravenoso para tratamento de neoplasia maligna, recomenda-se ao dentista evitar extrações que não sejam criticamente necessárias.

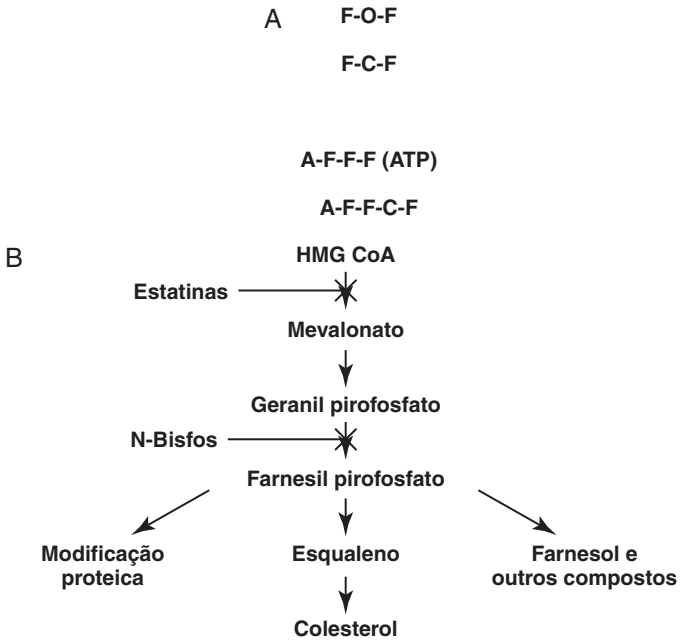


FIGURA **34-8** Prováveis vias de funcionamento dos bisfosfonatos. **A**, Bisfosfonatos possuem estrutura de fosfato-carbono-fosfato que mimetiza a estrutura fosfato-oxigênio-fosfato do pirofosfato. Na classe de bisfosfonatos não nitrogenados (p. ex., etidronato, clodronato, tiludronato), o efeito inibidor osteoclástico parece resultar da integração do bisfosfonato à adenosina 5´-trifosfato (*ATP*), gerando um derivado (*A-F-F-C-F*) incapaz de transferir energia intracelular graças à perturbação do sistema mitocondrial ATP/adenosina 5´-difosfato translocase. **B**, Nos bisfosfonatos nitrogenados (*N-Bisfos*) (p. ex., alendronato, pamidronato, risedronato, ácido zoledrônico), o mecanismo envolvido parece ser a interrupção de uma etapa taxa-limitante crucial na formação de farnesil. A ativação da proteína Ras requer farnesilação. Se a Ras não for ativada, há liberação do citocromo *c* a partir da mitocôndria e consequente ativação de caspase 3, um sinalizador apoptótico. Fármacos da família das estatinas também interrompem esta via, embora de modo não tão efetivo, devido à sua limitada captação sistêmica. O efeito apoptótico mediado pela caspase parece ser mais forte que o efeito análogo ao ATP produzido pela classe não nitrogenada de bisfosfonatos. (Adaptada de Green, JR: Bisphosphonates: preclinical review, *Oncologist 9* [Suppl 4]: 3-13, 2004.)

FÁRMACOS DE AÇÃO HIPOTALÂMICA, HIPOFISÁRIA, TIREOIDIANA E PARATIREOIDIANA

Nome não Patenteado (Genérico)	*Nome Patenteado (Comercial)*
Fármacos hipotalâmicos e hipofisários*	
Conivaptana	Vaprisol®
Desmopressina	DDAVP®, Stimate®
Mecasermina (IGF-I recombinante)	Increlex®
Octreotida	Sandostatin®
Ocitocina	Pitocin®, Syntocinon®
Pegvisomanto	Somavert®
Sermorrelina	Geref®
Somatrem	Protropin®
Somatropina	Genotropin®, Humatrope®, Nutropin®, Nutropin AQ®, Norditropin®, Saizen®, Serostim®, Tev-Tropin®
Vasopressina	Pitressin®

Continua

FÁRMACOS DE AÇÃO HIPOTALÂMICA, HIPOFISÁRIA, TIREOIDIANA E PARATIREOIDIANA — cont.

Nome não Patenteado (Genérico)	*Nome Patenteado (Comercial)*
Fármacos utilizados na inibição da liberação de prolactina	
Bromocriptina	Parlodel®
Cabergolina	Dostinex®
Hormônio da tireoide e preparações de TSH	
Levotiroxina	*Levolet®*, *Levo-T®*, *Levothroid®*, *Levoxyl®*, *Novothyrox®*, Synthroid®, *Unithroid®*
Liotironina	*Cytomel®*, *Triostat®*
Liotrix	*Thyrolar®*
Tireoide desidratada	*Armour Thyroid®*, *Thyroid Strong®*, *Thyrar®*, *S-P-T®*
Tireotrofina (TSH humano recombinante)	Thyrogen®
Agentes antitireoidianos	
Iodeto (I^{131}) sódico	*Iodotope®*, Iodeto I^{131} Sódico Terapêutico®
Metimazol	*Tapazole®*, Tapazol®
Iodeto de potássio	Solução de Lugol®, *Pima®*, *SSKI®*, *iOSAT®*
Propiltiouracila	*PTU®*, Propiltiouracil®
Fármacos que afetam o metabolismo de Ca^{++}	
Bisfosfonatos	
Alendronato	Fosamax®
Etidronato	*Didronel®*
Pamidronato	Aredia®
Risedronato	Actonel®
Tiludronato	*Skelid®*
Ibandronato	*Boniva®*
Ácido zoledrônico	Zometa®
Sais de Ca^{2+}	
Acetato de cálcio	*Phos-Ex®*, *PhosLo®*
Carbonato de cálcio	*Cal-Sup®*, Os-Cal®, *Tums®*
Cloreto de cálcio	—
Citrato de cálcio	*Citracal®*
Glubionato de cálcio	*Neo-Calglucon®*
Gluceptato de cálcio	—
Gluconato de cálcio	—
Lactato de cálcio	—
Fosfato tricálcico	*Posture®*
Análogos da vitamina D	
Calcifediol	*Calderol®*
Calcitriol	Calcijex®, Rocaltrol®
Colecalciferol	*Delta D®*
Diidrotaquisterol	*DHT®*, *Hytakerol®*
Doxercalciferol	*Hectorol®*
Ergocalciferol	Calciferol®, *Drisdol®*
Paricalcitol	Zemplar®
Outros fármacos	
Calcitonina (salmão)	*Calcimar®*, Miacalcin®, *Salmonine®*

*As gonadotrofinas são discutidas no Capítulo 37.
IGF-I, fator de crescimento análogo à insulina de tipo I; *TSH*, hormônio estimulador da tireoide
Nota da Revisão Científica: Os nomes comerciais em itálico estão disponíveis somente nos EUA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bailes BK: Hypothyroidism in elderly patients. *AORN J* 69:1026-1030, 1999.
2. Bonar BD, McColgan B, Smith DF, et al: Hypothyroidism and aging: the Rosses' survey. *Thyroid* 10:821-827, 2000.
3. Bunevicius R, Kazanavicius G, Zalinkevicius R, et al: Effects of thyroxine as compared with thyroxine plus triiodothyronine in patients with hypothyroidism. *N Engl J Med* 340:424-429, 1999.
4. Capet C, Jego A, Denis P, et al: Is cognitive change related to hypothyroidism reversible with replacement therapy? *Rev Med Intern* 21:672-678, 2000.
5. Clayton PE, Cowell CT: Safety issues in children and adolescents during growth hormone therapy—a review. *Growth Horm IGF Res* 10:306-317, 2000.
6. De Palo EF, Gatti R, Lancerin F, et al: Correlations of growth hormone (GH) and insulin-like growth factor I (IGF-I): effects of exercise and abuse by athletes. *Clin Chim Acta* 305:1-17, 2001.
7. Gardiner EM, Baldock PA, Thomas GP, et al: Increased formation and decreased resorption of bone in mice with elevated vitamin D receptor in mature cells of the osteoblastic lineage. *FASEB J* 14:1908-1916, 2000.
8. Gotzsche LB: L-Triiodothyronine acutely increases Ca^{2+} uptake in the isolated, perfused rat heart: changes in L-type Ca^{2+} channels and β-receptors during short- and long-term hyper- and hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 130:171-179, 1994.
9. Harris ST, Watts NB, Genant HK, et al: Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 282:1344-1352, 1999.
10. Kahaly GJ: Cardiovascular and atherogenic aspects of subclinical hypothyroidism. *Thyroid* 10:665-679, 2000.
11. Lourwood DL: The pharmacology and therapeutic utility of bisphosphonates. *Pharmacotherapy* 18:779-789, 1998.
12. Macdonald K, Macdonald TM: The peptide that binds: a systemic review of oxytocin and its presocial effects in human. *Harv Rev Psychiatry* 18(1):1-21, 2010.
13. Morley P, Whitfield JF, Willick GE: Parathyroid hormone: an anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharm Des* 7:671-687, 2001.
14. Palumbo CF, Szabo RM, Olmsted SL: The effects of hypothyroidism and thyroid replacement on the development of carpal tunnel syndrome. *J Hand Surg [Am]* 25:734-739, 2000.
15. Samuels MH: Subclinical thyroid disease in the elderly. *Thyroid* 8:803-813, 1998.
16. Schauster AC, Geletko SM, Mikolich DJ: Diabetes mellitus associated with recombinant human growth hormone for HIV wasting syndrome. *Pharmacotherapy* 20:1129-1134, 2000.
17. Seppet EK, Kaasik A, Minajeva A, et al: Mechanisms of thyroid hormone control over sensitivity and maximal contractile responsiveness to β-adrenergic agonists in atria. *Mol Cell Biochem* 184:419-426, 1998.
18. Reszka AA, Rodan GA: Nitrogen-containing bisphosphonate mechanism of action. *Mini Rev Med Chem* 4:711-719, 2004.
19. Theriault RL, Hortobagyi GN: The evolving role of bisphosphonates. *Semin Oncol* 28:284-290, 2001.
20. van Leeuwen JP, van den Bemd GJ, van Driel M, et al: 24,25-Dihydroxyvitamin D_3 and bone metabolism. *Steroids* 66:375-380, 2001.
21. Watts NB: Treatment of osteoporosis with bisphosphonates. *Rheum Dis Clin North Am* 27:197-214, 2001.

BIBLIOGRAFIA

Bikle DD: What is new in vitamin D: 2006-2007, *Curr Opin Rheumatol* 19:383-388, 2007.

Bilezikian JP, Meng X, Shi Y, et al: Primary hyperparathyroidism in women: a tale of two cities—New York and Beijing, *Int J Fertil Womens Med* 45:158-165, 2000.

Bindels AJ, Westendorp RG, Frolich, M, et al: The prevalence of subclinical hypothyroidism at different total plasma cholesterol levels in middle aged men and women: a need for case-finding? *Clin Endocrinol* 50:217-220, 1999.

Bjoro T, Holmen J, Kruger O, et al: Prevalence of thyroid disease, thyroid dysfunction and thyroid peroxidase antibodies in a large, unselected population. The Health Study of Nord-Trondelag, *Eur J Endocrinol* 143:639-647, 2000.

Brownlie BE, Rae AM, Walshe JW, et al: Psychoses associated with thyrotoxicosis—"thyrotoxic psychosis." A report of 18 cases, with statistical analysis of incidence, *Eur J Endocrinol* 142:438-444, 2000.

Carter-Su C, King AP, Argetsinger LS, et al: Signaling pathway of GH, *Endocr J* 43(Suppl):S65-S70, 1996.

Christakos S, Dhawan P, Shen Q, et al: New insights into the mechanisms involved in the pleiotropic actions of 1,25 dihydroxy vitamin D_3, *Ann N Y Acad Sci* 1068:194-203, 2006.

Cohen MM: Merging the old skeletal biology with the new, II: molecular aspects of bone formation and bone growth, *J Craniofac Genet Dev Biol* 20:94-106, 2000.

Duggal J, Singh S, Barsano CP, et al: Cardiovascular risk with subclinical hyperthyroidism and hypothyroidism: pathophysiology ad management, *J Cardiometab Syndr* 2:198-206, 2007.

Franklyn JA: Thyroid disease and its treatment: short- and long-term consequences, *J R Coll Physicians Lond* 33:564-567, 1999.

Hellgren G, Albertsson-Wikland K, Billig H, et al: Growth hormone receptor interaction with Jak proteins differs between tissues, *J Interferon Cytokine Res* 21:75-83, 2001.

Hunter I, Greene SA, MacDonald TM, et al: Prevalence and aetiology of hypothyroidism in the young, *Arch Dis Child* 83:207-210, 2000.

Kroll MH: Parathyroid hormone temporal effects on bone formation and resorption, *Bull Math Biol* 62:163-188, 2000.

Lal SO, Wolf SE, Herndon DN: Growth hormone, burns and tissue healing, *Growth Horm IGF Res* 10(Suppl B):S39-S43, 2000.

Marx RE, Sawatari Y, Fortin M, et al: Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention and treatment, *J Oral Maxillofac Surg* 63:1567-1575, 2005.

McCarthy TL, Ji C, Centrella M: Links among growth factors, hormones, and nuclear factors with essential roles in bone formation, *Crit Rev Oral Biol Med* 11:409-422, 2000.

Murray RD, Shalet SM: Growth hormone: current and future therapeutic applications, *Expert Opin Pharmacother* 1:975-990, 2000.

Rack SK, Makela EH: Hypothyroidism and depression: a therapeutic challenge, *Ann Pharmacother* 34:1142-1145, 2000.

Rosen CJ: Growth hormone and aging, *Endocrine* 12:197-201, 2000.

Skripitz R, Andreassen TT, Aspenberg P: Strong effect of PTH (1-34) on regenerating bone: a time sequence study in rats, *Acta Orthop Scand* 71:619-624, 2000.

Vallejo-Bolanos E, Espana-Lopez AJ, Munoz-Hoys A, et al: The relationship between bone age, chronological age and dental age in children with isolated growth hormone deficiency, *Int J Paediatr Dent* 9:201-206, 1999.

Weigel RJ: Nonoperative management of hyperparathyroidism: present and future, *Curr Opin Oncol* 13:33-38, 2001.

Wimalawansa SJ: Prevention and treatment of osteoporosis: efficacy of combination of hormone replacement therapy with other antiresorptive agents, *J Clin Densitom* 3:187-201, 2000.

Yonemura K, Suzuki H, Fujigaki Y, et al: New insights on the pathogenesis of hypercalcemia in primary hyperparathyroidism, *Am J Med Sci* 320:334-336, 2000.

CAPÍTULO 35

Corticosteroides Suprarrenais

CLARENCE L. TRUMMEL

A glândula suprarrenal é a fonte de um grupo diversificado de hormônios essenciais ao controle metabólico, regulação do equilíbrio hidroeletrolítico e modulação da resposta corporal ao estresse. Sua porção medular secreta epinefrina e norepinefrina mediante estimulação simpática. Estes hormônios e seus respectivos efeitos fisiológicos e ações farmacológicas foram anteriormente discutidos (Caps. 5 e 6). O córtex suprarrenal produz inúmeras substâncias derivadas do colesterol, coletivamente conhecidas como *corticosteroides*. Certos corticosteroides e seus análogos sintéticos são empregados na medicina como terapia de reposição em caso de insuficiência suprarrenal. São utilizados até mais amplamente em uma variedade de doenças não suprarrenais, principalmente por sua notável habilidade de suprimir as inflamações agudas ou crônicas que acompanham lesões e diversas doenças. A administração de doses hiperfisiológicas de corticosteroides por tempo prolongado, como frequentemente ocorre em distúrbios inflamatórios crônicos, pode levar a intoxicação severa ou mesmo letal. A revisão do papel fisiológico dos corticosteroides proporcionará compreensão adequada acerca das aplicações terapêuticas e limitações deste grupo de fármacos.

AÇÕES FISIOLÓGICAS E FARMACOLÓGICAS GERAIS

Tendo o colesterol como substrato, o córtex suprarrenal sintetiza e secreta dois tipos de hormônios esteroides — andrógenos com 19 carbonos e corticosteroides com 21 carbonos (Fig. 35-1). Este último tipo de hormônio pode ser considerado como derivado do pregnano (Fig. 35-2). Os corticosteroides podem ser ainda mais classificados com base em suas principais ações. Alguns destes compostos, como a hidrocortisona (nome genérico dado ao hormônio cortisol natural), produzem maiores efeitos sobre o metabolismo de carboidratos, conforme quantificado através da deposição de glicogênio no fígado, sendo denominados *glicocorticoides*. Tais hormônios também exercem potentes ações anti-inflamatórias e são utilizados terapeuticamente com esta finalidade. Outros compostos, representados pela aldosterona, são mais ativos na retenção de Na^+ e recebem a denominação de *mineralocorticoides.* Estes corticosteroides não apresentam efeitos anti-inflamatórios (Tabela 35-1). As estruturas da hidrocortisona e da aldosterona estão representadas na Figura 35-2.

A produção de corticosteroides e andrógenos é altamente compartimentalizada no córtex da suprarrenal (Fig. 35-3). O mineralocorticoide aldosterona é produzido por células da camada externa (*zona glomerulosa*), enquanto o cortisol e outros glicocorticoides são produzidos na camada intermediária (*zona fasciculada*) e a produção de andrógenos se dá na camada interna (*zona reticular*), adjacente à medula. Os corticosteroides não são armazenados na glândula suprarrenal, contudo são sintetizados e secretados continuamente. A produção total diária do principal corticoide — o cortisol — é normalmente de 20 a 25 mg. Este processo apresenta intensa variação diurna; as concentrações plasmáticas são bem maiores às 8 horas da manhã que às 4 horas da tarde.

A produção de todos os corticosteroides, com exceção da aldosterona, é regulada pelas concentrações sanguíneas do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH), que é secretado pela hipófise anterior (adenohipófise). Os corticosteroides circulantes atuam no hipotálamo e na adenohipófise para suprimir a liberação de ACTH, completando a alça regulatória que une a hipófise ao córtex da suprarrenal (Fig. 35-4). Através deste mecanismo de retroalimentação negativa, a administração de doses elevadas de corticosteroides pode prevenir a influência trófica do ACTH sobre o córtex suprarrenal, suprimindo completamente a produção suprarrenal de corticosteroides. A secreção de aldosterona é controlada principalmente pelo efeito direto da angiotensina II sobre o córtex suprarrenal. Hiponatremia e hipercalemia podem igualmente favorecer a liberação de aldosterona. O ACTH exerce apenas efeito mínimo sobre a liberação de aldosterona.

Os corticosteroides exercem papéis diversos e complexos na economia corporal no organismo dos mamíferos. Estão envolvidos no metabolismo de carboidratos, proteínas, lipídeos e purinas; no equilíbrio de eletrólitos e água; no funcionamento dos sistemas cardiovascular, nervoso e imunoinflamatório; e, também, em diversas funções nos rins, músculo esquelético e na maior parte dos outros órgãos e tecidos. Os hormônios do córtex da suprarrenal são importantes na habilidade dos animais para resistir a eventos estressantes. Sem o córtex suprarrenal, a vida somente é possibilitada pela ingestão regular de comida e grandes quantidades de sais e água, com prevalência da temperatura ambiente constante e ausência de infecções e eventos agressivos.

A maioria das diversas ações exercidas pelos corticosteroides parece ser alcançada através da regulação da expressão genética. Conforme descrito no Capítulo 32, os glicocorticoides entram nas células e ligam-se a receptores citosólicos. Estes receptores fazem parte de complexos que contêm várias proteínas, entre as quais proteínas do choque térmico e imunoglobulinas. A ligação do hormônio ou de um análogo sintético altera a conformação do receptor, liberando-o das proteínas associadas. O complexo hormônio-receptor migra para o núcleo e liga-se aos elementos de DNA responsivos a glicocorticoides dos genes-alvo. O domínio de ligação ao DNA existente no receptor difere do domínio de ligação ao fármaco. A expressão genética é regulada tanto negativamente quanto positivamente, no sentido de conferir a típica e complexa assinatura dos glicocorticoides, e possibilitar a modificação da síntese proteica.[14] Embora o mecanismo de ação dos mineralocorticoides não tenha sido tão estudado, de modo semelhante, parece basear-se na regulação da transcrição em células renais e outras células-alvo.

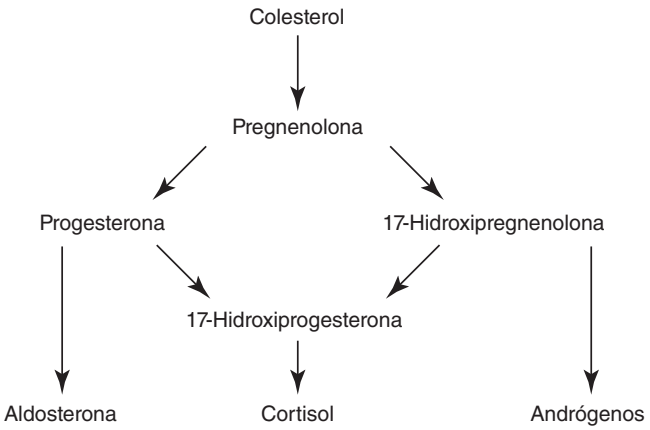


FIGURA **35-1** Principais etapas da síntese dos hormônios esteroidais adrenocorticais. Todos os três grupos apresentam em comum o precursor colesterol. Este deriva de várias fontes, incluindo colesterol circulante e ésteres de colesterol, reservas endógenas de ésteres de colesterol e a síntese *de novo* pela glândula. Algumas etapas intermediárias foram omitidas. (Para obter uma revisão detalhada sobre a síntese de corticosteroides, consulte Schimmer BP, Parker KL: Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.)

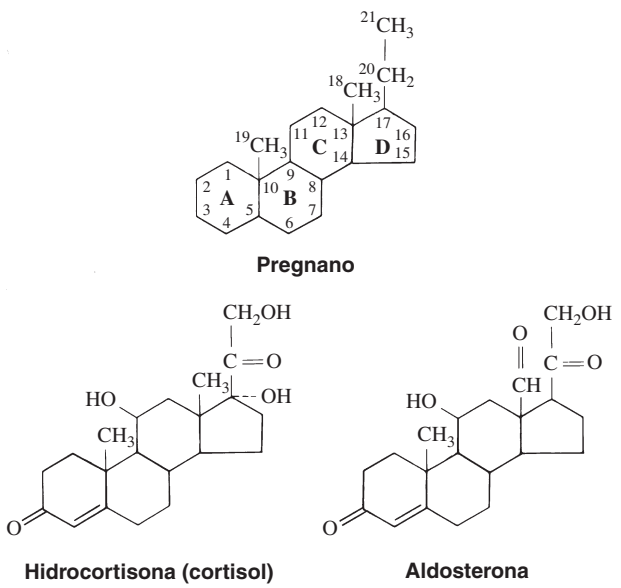


FIGURA **35-2** Fórmulas estruturais do pregnano, núcleo básico dos corticosteroides; da hidrocortisona (cortisol) e da aldosterona; protótipo dos glicocorticoides (hidrocortisona) e dos mineralocorticoides (aldosterona).

Consistentemente com o mecanismo descrito, os principais efeitos dos corticosteroides não se manifestam por várias horas. Outros efeitos, ainda que menos aparentes, manifestam-se mais imediatamente. Tais efeitos provavelmente ocorrem via outros mecanismos do receptor, envolvendo a membrana plasmática de células-alvo.[7]

Os efeitos farmacológicos dos glicocorticoides são, em grande parte, exageros das funções fisiológicas dos corticosteroides endógenos, que estimulam aspectos patológicos da síndrome de Cushing — alteração metabólica resultante do excesso de corticosteroides, principalmente de cortisol. A revisão de tais aspectos

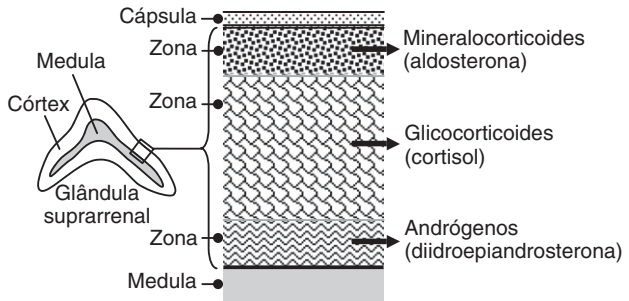


FIGURA **35-3** Representação esquemática do córtex suprarrenal e seus principais hormônios. O córtex é constituído por três compartimentos histológica e funcionalmente diferentes: *zona glomerulosa*, *zona fasciculada* e *zona reticular*. A biossíntese dos mineralocorticoides (principalmente, a aldosterona), glicocorticoides (basicamente, o cortisol) e andrógenos ocorre nestes compartimentos.

TABELA **35-1**

Potências de Corticosteroides Comumente Utilizados (Relativos à Hidrocortisona)

	DEPOSIÇÃO HEPÁTICA DE GLICOGÊNIO*	RETENÇÃO DE Na^+
11-Desoxicorticosterona	0	100
Aldosterona	0,1	3.000
Cortisona	0,8	0,8
Hidrocortisona	1	1
Prednisolona	4	0,8
Triancinolona	5	0
Fludrocortisona	10	3.000
Dexametazona	25	0
Betametasona	25	0

*Geralmente comparada à atividade anti-inflamatória.

e suas bases fisiopatológicas proporciona melhor entendimento acerca das ações farmacológicas e tóxicas dos glicocorticoides.[15]

Metabolismo de Carboidratos e Proteínas

Os glicocorticoides, por meio de diversas ações, promovem efeitos anti-insulínicos proeminentes. Eles diminuem o uso periférico de glicose, promovendo a redução de sua captação celular. No fígado, estimulam especificamente a síntese de glicose a partir de aminoácidos (neoglicogênese)[8]; ao mesmo tempo, mobilizam aminoácidos através da inibição da síntese proteica junto aos músculos, tecido conjuntivo e pele (efeito antianabólico). Estas ações são refletidas em aumentos paralelos da concentração sanguínea de glicose e glicogênio hepático, e da eliminação de nitrogênio urinário, que é observada após a administração dos glicocorticoides. Consequentemente, a manutenção prolongada dos elevados títulos de glicocorticoides provoca manifestações clínicas de perda proteica: retardo do crescimento linear em crianças, desgaste da pele e aumento da fragilidade capilar, resultando em equimoses, perda de tecido muscular levando ao enfraquecimento (por vezes, extremo) e osteoporose associada ao aumento da reabsorção óssea.

Metabolismo de Lipídeos

Os efeitos dos glicocorticoides sobre o metabolismo de lipídeos antagonizam mais extensamente as ações da insulina. Os glicocorticoides inibem a síntese de ácidos graxos e favorecem sua mobilização a partir do tecido adiposo por hormônios lipolíticos. A administração prolongada de doses elevadas de glicocorticoides causa redistribuição dos estoques periféricos de gordura para localizações mais centrais nas costas, ombros, abdome e rosto; a con-

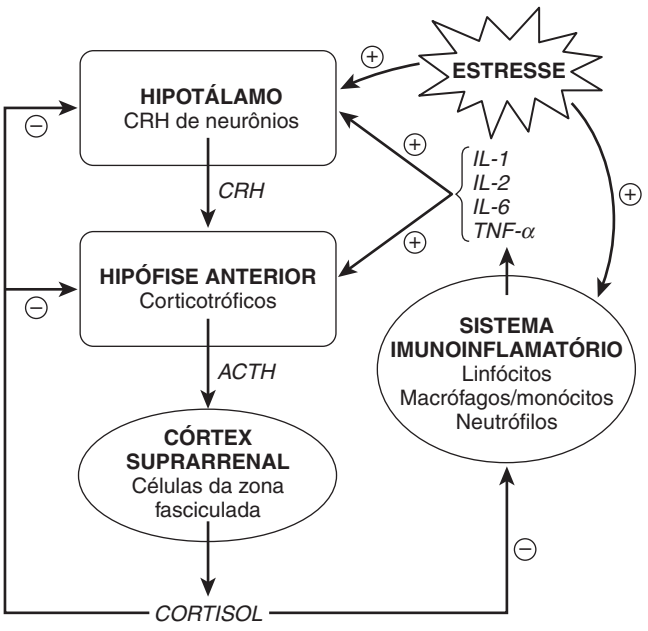


FIGURA **35-4** Eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal e sua relação com o estresse e o sistema imunoinflamatório. O cortisol exerce controle por retroalimentação negativa da secreção de hormônio secretor de corticotrofina (*CRH*) e do hormônio adrenocorticotrófico (*ACTH*). Tanto o estresse fisiológico como o psicológico aumentam a secreção de cortisol diretamente, através de mecanismos neurais ou ativação do sistema imunoinflamatório e produção de citocinas, incluindo interleucina-1 (*IL-1*), interleucina-2 (*IL-2*), interleucina-6 (*IL-6*) e fator de necrose numoral α (*TNF-α*).

dição resultante é conhecida como *obesidade centrípeta*. Formam-se estrias cutâneas em áreas do tronco, onde a pele se estica devido ao acúmulo de gordura.

Equilíbrio Hidroeletrolítico

O excesso ou a deficiência de hormônios corticosteroides associa-se à ocorrência de alterações severas no equilíbrio da água e eletrólitos. Tais alterações resultam das seguintes ações exercidas pelos corticosteroides no rim: estimulação da reabsorção de Na^+ a partir do líquido tubular e aumento da excreção de íons K^+ e H^+. Concentrações excessivas desses hormônios causam retenção de Na^+, hipocalemia, alcalose e expansão do volume de líquido extracelular. Estas alterações manifestam-se clinicamente através de edema e hipertensão, podendo levar à hipertrofia ventricular esquerda, e predispor o paciente à insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular cerebral. Na deficiência de corticosteroide (doença de Addison), ocorre essencialmente o contrário (perda de Na^+, hipercalemia, redução do volume de líquido extracelular e hidratação celular generalizada) e, quando severa, pode conduzir rapidamente à morte.

Propriedades Anti-inflamatórias

Os glicocorticoides são potentes inibidores da resposta inflamatória. Esta atividade anti-inflamatória independe do estímulo inicial e ocorre em diversos pontos ao longo de todo o processo (Fig. 35-4). As ações dos glicocorticoides devem-se aos vários efeitos resultantes de sua ligação aos receptores. Estes, uma vez ativados, ligam-se aos elementos responsivos a glicocorticoides existentes no DNA e, assim, determinam a expressão genética. Além disso, os receptores de glicocorticoides ativados podem ligar-se diretamente a fatores de transcrição e promover a consequente inibição da expressão de genes inflamatórios. Várias das ações que se seguem são especialmente proeminentes.

Os glicocorticoides, atuando na expressão genética, induzem a produção de inúmeras proteínas anti-inflamatórias, incluindo a anexina-1 (anteriormente denominada lipocortina-1). Esta é uma proteína multifuncional que, entre outras ações, inibe a fosfolipase A_2. A consequente diminuição da produção de ácido araquidônico leva à redução da síntese de prostaglandinas (PGs) e leucotrienos (LTs), mediadores importantes da inflamação (Cap. 21). Este efeito é particularmente importante em macrófagos, monócitos, células endoteliais e fibroblastos. Os glicocorticoides também suprimem a síntese de cicloxigenase. O resultado final destas ações é a inibição da quimiotaxia de neutrófilos, eosinófilos e monócitos (a partir da inibição da síntese de LTB_4), inibição da permeabilidade capilar e broncoconstrição (a partir da redução dos níveis de LTC_4, LTD_4 e $PGF_{2\alpha}$), e inibição das respostas vascular e inflamatória às PGI_2 e PGE_2.

Adicionalmente, os glicocorticoides inibem a produção de eosinófilos, basófilos, monócitos e linfócitos; a síntese de várias citocinas (interleucinas e fator de necrose tumoral α) por macrófagos, linfócitos, monócitos e células endoteliais; e a liberação de histamina. Os glicocorticoides inibem a síntese de moléculas de adesão pelas células endoteliais, prejudicando a fixação das células inflamatórias e impedindo seu recrutamento para os sítios de inflamação.

Respostas Imunológicas

Os glicocorticoides são amplamente empregados na supressão de reações imunes indesejáveis, como a rejeição a transplantes. O mecanismo por trás deste efeito é complexo, porém envolve inibição mediada por glicocorticoides da ativação e proliferação de linfócitos T. Estes efeitos sobre os linfócitos T e B aparentemente decorrem da redução da produção de citocinas, como já descrito. Os glicocorticoides comprometem a habilidade das células inflamatórias de migrar para o interior dos sítios de reação imunológica ou inflamatória. Há inibição da fagocitose e da subsequente digestão (processamento) de antígenos pelo macrófago, eventos necessários ao desenvolvimento de algumas respostas imunológicas. Finalmente, os glicocorticoides suprimem a produção de anticorpos.

ABSORÇÃO, DESTINO E ELIMINAÇÃO

Todos os corticosteroides naturais e sintéticos, com exceção da desoxicorticosterona, são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal. Quantidades significativas destes fármacos podem igualmente ser absorvidas nos próprios sítios de aplicação local, como a pele, membranas mucosas e o olho. Em circunstâncias normais, mais de 90% dos corticosteroides circulantes estão ligados a proteínas plasmáticas, principalmente à α-globulina (globulina ligadora de corticosteroide, também conhecida como *transcortina*), a qual possui alta afinidade e baixa capacidade de ligação a estes compostos, e à albumina, que apresenta características opostas.

A hidrocortisona é rapidamente degradada no fígado por redução, conjugada ao ácido glicurônico e eliminada na urina. A maioria dos demais corticosteroides é metabolizada de modo semelhante, ainda que a taxas diferentes. A meia-vida plasmática da hidrocortisona é aproximadamente de 1,5 hora. Análogos sintéticos da hidrocortisona geralmente exibem meia-vida mais longa; a dexametasona, potente composto de ação prolongada, tem meia-vida aproximada de 4 horas no plasma, e de 2 dias nos tecidos. Como a atuação dos corticosteroides se dá pela modificação da expressão genética, seu efeito ao longo do tempo apresenta pouca correspondência com a concentração plasmática.

Os principais produtos do metabolismo de corticosteroides encontrados na urina, 17-hidroxicorticosteroides e 17-cetoesteroides, eram antigamente quantificados nos laboratórios clínicos com a finalidade de avaliar a função suprarrenal-hipofisária. Este método tem sido amplamente suplantado pela medida direta das concentrações plasmáticas de cortisol empregando-se técnica de radioimunoensaio.

USOS TERAPÊUTICOS GERAIS

Os glicocorticoides são clinicamente utilizados de duas maneiras. A primeira delas, e a mais intuitiva, é a terapia de reposição. A produção insuficiente de corticosteroides pode resultar de defeito no córtex suprarrenal, adenohipófise ou hipotálamo; este defeito

pode ser congênito ou adquirido. Dependendo do grau de insuficiência, o resultado pode ser agudo ou crônico. A insuficiência suprarrenal aguda (crise suprarrenal) constitui emergência com risco de vida, caracterizada por enfraquecimento, sintomas gastrintestinais, desidratação e hipotensão em grau extremo. Frequentemente, segue-se à interrupção abrupta de terapia de longa duração à base de doses elevadas de glicocorticoides e deriva de supressão induzida por fármacos da função suprarrenal-hipofisária (cuja recuperação completa pode requerer 2 anos). As características de insuficiência suprarrenal crônica (doença de Addison) são semelhantes, porém mais discretas, às de insuficiência suprarrenal aguda. O tratamento da insuficiência suprarrenal, independentemente da causa, requer reposição com corticosteroides apropriados.

Além da terapia de reposição, os glicocorticoides são empregados com base empírica em diversas condições (Quadro 35-1). Tais condições, embora variadas, geralmente são caracterizadas pela ocorrência de fenômeno inflamatório ou imunológico crônico e estão associadas à destruição tecidual e comprometimento funcional. Por esta razão, considera-se amplamente que, nestas doenças, os efeitos salutares da terapia de glicocorticoides estão relacionados à supressão das reações imunoinflamatórias. Em nenhuma destas condições, os corticosteroides exercem ações específicas no processo básico da doença, apesar de produzirem, em certos casos, melhoras drásticas e remissão de sinais e sintomas. Os aspectos destrutivos da doença primária podem permanecer fora de controle; na artrite reumatoide, os glicocorticoides podem efetivamente aliviar a inflamação e a dor angustiantes, contudo a deterioração das articulações continua a progredir.[10] O uso de corticosteroides em outras terapias, além da terapia de reposição, deve ser considerado paliativo.

Devido à falta de especificidade e do potencial em causar danos, o uso prolongado de corticosteroides no tratamento de alterações inflamatórias deve ser visto com cautela. Antes de considerar o uso destes hormônios, deve-se utilizar agentes menos tóxicos e tomar medidas não farmacológicas durante o maior tempo possível. Este enfoque é bem ilustrado na artrite reumatoide. Os corticosteroides sistêmicos raramente devem ser necessários por si só nesta doença, e não devem ser usados como agente inicial do tratamento. A maioria dos pacientes melhora consideravelmente com terapia que empregue doses elevadas e regulares de AINEs combinadas à aplicação de calor e terapia com agentes físicos apropriados. Este esquema pode ser suplementado com outros fármacos, como metotrexato. Pacientes em que estes fármacos sejam ineficazes ou intoleráveis candidatam-se à terapia com corticosteroides, todavia nas menores doses possíveis, durante o período mais breve possível e como adjunto a outras medidas.

O uso de glicocorticoides no tratamento da asma envolve várias estratégias de minimização da toxicidade sistêmica. Dependendo do grau de severidade da crise asmática aguda, a administração pode ser realizada por via intravenosa ou oral, com redução gradual das doses à medida que a condição retrocede.[4] A inalação de esteroides é preferível em caso de terapia prolongada, uma vez que minimiza a captação sistêmica.[2]

Quando os corticosteroides são utilizados por tempo prolongado, frequentemente são administrados em dias alternados para minimizar a supressão do eixo suprarrenal-hipofisário. A administração de glicocorticoide em dias alternados entre 6 e 9 horas da manhã mimetiza o padrão diurno normal da secreção de corticosteroide. Este tipo de regime parece diminuir a supressão do córtex suprarrenal e permite o aumento da produção de corticosteroides endógenos em resposta ao estresse. A terapia em dias alternados talvez não controle adequadamente os sintomas, em alguns casos, especialmente em pacientes com artrite reumatoide e colite ulcerativa. A terapia com glicocorticoides com duração de 1 semana não causa supressão significativa da função hipofisária nem da suprarrenal.

QUADRO 35-1

Condições Tratadas com Corticosteroides

- Insuficiência suprarrenal (aguda ou crônica, primária ou causada por insuficiência hipofisária anterior)
- Edema cerebral e aumento da pressão intracraniana (tumores cerebrais, meningite, traumatismos, acidentes vasculares cerebrais)
- Doenças vasculares do colágeno
  - Lúpus eritematoso
  - Polimiosite
  - Poliarterite nodosa
- Alterações granulomatosas crônicas (sarcoidose e outras)
- Arterite temporal (de célula gigante)
- Síndrome da doença mista do tecido conjuntivo*
- Condições dermatológicas
- Psoríase
- Dermatite (atópica, alérgica, irritante)
- Pênfigo
- Líquen plano
- Doenças gastrintestinais
  - Colite ulcerativa
  - Doença de Crohn
  - Doença celíaca
- Doenças hematológicas
  - Neoplasias (leucemia linfocítica aguda e crônica, linfoma, mieloma múltiplo)
  - Anemia hemolítica (autoimune ou medicamentosa)
  - Púrpura trombocitopênica idiopática
- Doenças hepáticas
  - Hepatite crônica ativa
  - Hepatite alcoólica (formas severas, com encefalopatia hepática)
  - Hipercalcemia (sarcoide, neoplasias, intoxicação por vitamina D)
- Esclerose múltipla (episódios agudos)
- Síndrome nefrótica
- Doenças oculares com componentes inflamatórios ou alérgicos
- Alterações pulmonares
  - Asma
  - Bronquite crônica (episódios agudos)
  - Pneumonia aspirativa
- Doenças reumáticas e alterações articulares
  - Artrite reumática
  - Cardiopatia reumática
  - Osteoartrite (administração intrarticular)
  - Bursite (administração intracapsular)
- Choque
- Tumores sólidos (mama)
- Enxertos de tecido e transplantes de órgãos

*Deve ser diferenciado do escleroderma, que usualmente não é modificado pelos corticosteroides.

USOS TERAPÊUTICOS ODONTOLÓGICOS

São limitadas as aplicações dos glicocorticoides em Odontologia. Assim como na medicina, são amplamente empregados para redução dos sinais e sintomas gerados por reações inflamatórias indesejadas. Estes potenciais usos são distribuídos nas seguintes categorias gerais: ulcerações orais, hipersensibilidade pulpar, dor na articulação temporomandibular, sequelas pós-operatórias e anafilaxia, entre outras reações alérgicas.

Ulcerações Orais

Ampla variedade de lesões ulcerativas da mucosa oral são tratadas frequentemente por meio da aplicação tópica de glicocorticoides. Os sintomas usualmente são aliviados e a evolução clínica é abreviada, seja qual for a causa da ulceração. A ulceração induzida por dentadura é uma condição aplicável, além de outros tipos de ulceração traumática, estomatite (afta) ulcerativa recorrente, líquen plano erosivo, eritema multiforme, pênfigo, gengivite e estomatite

descamante, língua geográfica e estomatite angular (queilite).[12,13] Apesar dos efeitos salutares usuais sobre os sinais e sintomas, os glicocorticoides não alteram a patogênese subjacente das lesões ulcerativas crônicas da mucosa oral. Embora várias doenças graves acompanhadas de manifestações dermatológicas ou mucosas, como o pênfigo, sejam tratadas com glicocorticoides sistêmicos, as ulcerações associadas podem ser ainda mais beneficiadas pela aplicação tópica destes hormônios. Ainda que o tratamento de úlceras herpéticas produza respostas favoráveis ao uso de glicocorticoides, este está contraindicado porque a supressão da resposta do hospedeiro possibilita a disseminação do herpes vírus. Assim, antes de instituir a terapia com glicocorticoides, é importante que o clínico estabeleça diagnóstico cuidadoso acerca das úlceras orais.

O benefício proporcionado pela aplicação tópica de glicocorticoides é maior quando o tempo de contato com o tecido é o maior possível. A retenção no sítio de aplicação é difícil quando se trata da cavidade oral. Nesse caso, a solução parcial é aplicar o fármaco em pasta que possa aderir à mucosa e resistir à dissolução e ao deslocamento. Uma opção deste tipo de veículo é a carboximetilcelulose em base de resina de polietileno e óleo mineral (Orabase), disponibilizada com ou sem glicocorticoide. O alívio sintomático de muitas úlceras orais, principalmente aquelas propensas a apresentar duração limitada, pode ser obtido com o uso da pasta adesiva isoladamente.

Hipersensibilidade Pulpar

A hipersensibilidade da polpa dental pode ser decorrente de várias condições que induzem resposta inflamatória na polpa, incluindo trauma pós-operatório, invasão por bactérias ou seus produtos e exposição da dentina ao ambiente oral. Os glicocorticoides têm sido variavelmente aplicados direta ou indiretamente na polpa para redução da dor. Embora o sucesso deste uso tenha sido confirmado, o valor da terapia com glicocorticoides no controle da inflamação pulpar ainda não foi estabelecido e, portanto, não é recomendado.

Alterações da Articulação Temporomandibular

A dor originada na articulação temporomandibular pode ter causas diversas, tais como trauma, bruxismo, anomalias anatômicas, artrite reumatoide e alterações psicofisiológicas. O tratamento destas condições deve ser conservador e fundamentar-se em diagnóstico cuidadoso. Os AINEs, fármacos ansiolíticos relaxantes musculares, carbamazepina e antidepressivos tricíclicos mostraram-se úteis na farmacoterapia de curta duração. Terapias não farmacológicas incluem repouso, aquecimento, alongamento suave, placas suavizantes de mordida e ajustes oclusais. Em casos refratários de dor na articulação temporomandibular, ou quando a dor inicialmente é severa a ponto de impossibilitar a continuidade de terapia conservadora, pode ser benéfico administrar uma injeção de glicocorticoide, como a prednisolona ou a dexametasona. O alívio dos sintomas pode ser total ou parcial, permanente ou temporário (especialmente se a causa subjacente do distúrbio não for eliminada). Embora se afirme que ocorre deterioração das superfícies articulares em decorrência da injeção intrarticular de corticosteroide, o peso das evidências disponíveis não sustenta tal associação. Todavia, as melhores respostas à injeção intrarticular aparentemente ocorrem em pacientes que não apresentam alterações radiográficas na articulação.

Sequelas Pós-operatórias

Os glicocorticoides são frequentemente utilizados para reduzir a incidência de complicações pós-operatórias, principalmente edema e trismo, após a realização de procedimentos cirúrgicos odontológicos.[5] Apesar do baixo risco de efeitos adversos diante do uso intensivo e breve de glicocorticoides durante o pós-operatório, permanece incerto se os modestos benefícios tipicamente obtidos justificam tal uso "profilático". Entretanto, está bem estabelecido que a técnica cirúrgica cuidadosa é essencial à redução do aparecimento de sequelas pós-operatórias desconfortáveis.

Anafilaxia e Outras Reações Alérgicas

Os efeitos imunossupressores e anti-inflamatórios dos glicocorticoides podem ser utilizados no tratamento das manifestações de vários tipos de reações alérgicas, como urticária, dermatite de contato, edema angioneurótico, rinite alérgica e conjuntivite, picadas de insetos, reações a fármacos e doença do soro. Tendo em vista que a histamina é importante mediador na maioria destas condições, anti-histamínicos H_1 são os principais fármacos utilizados no tratamento das reações mais brandas envolvendo liberação de histamina (p. ex., urticária). Os glicocorticoides sistêmicos são úteis na maioria das respostas severas. Na anafilaxia, embora a epinefrina seja o fármaco de escolha, doses elevadas de glicocorticoides podem ser benéficas na redução do broncospasmo e do edema da laringe. Nesta situação, os glicocorticoides também atuam aumentando os efeitos cardíacos e vasculares das catecolaminas. Além disso, como os efeitos máximos dos glicocorticoides manifestam-se depois de várias horas da administração, sua duração prolongada pode proporcionar vantagem adicional. Os glicocorticoides não são os principais fármacos utilizados no tratamento da insuficiência cardiovascular com risco de vida na anafilaxia, mas acrescentam benefício extra quando são administrados após a epinefrina.

EFEITOS ADVERSOS

Apesar de os glicocorticoides serem agentes valiosos em determinadas situações, apresentam considerável potencial para causar mais danos que promover benefícios. A realização deste potencial depende, entre outros fatores, da intensidade e duração da terapia. Dose única elevada ou breve evolução de doses moderadas de hidrocortisona causam poucos efeitos adversos. Todavia, se mais de 20-30 mg de hidrocortisona (ou equivalente) são administradas diariamente, por mais de 1 semana, provavelmente surgirão manifestações de intoxicação por glicocorticoide. Tais manifestações, geralmente, são previsíveis desde que se conheçam as características patológicas da doença de Cushing endógena.

Os principais efeitos adversos da terapia com glicocorticoides estão assinalados no Quadro 35-2 e resumidos nos parágrafos seguintes. A frequência e o grau de severidade dos efeitos adversos correlacionam-se à dose e duração da terapia, idade e condição do paciente, e doença a ser tratada.

Hiperglicemia e Glicosúria

Situação semelhante ao do diabetes é produzida pela ação antiinsulínica dos glicocorticoides. Geralmente, é suave e pode ser controlada por meio de dieta, administração de insulina ou ambas. A necessidade de insulina ou de agentes hipoglicêmicos é aumentada no diabetes.

QUADRO 35-2

Principais Efeitos Adversos da Terapia com Glicocorticoides

Neurológicos	Insônia, agitação, mania, síndrome de abstinência
Infecciosos	Aumento da incidência de infecções, infecções oportunistas
Vasculares	Hipertensão, aumento do risco de doença aterosclerótica
Pele e mucosa	Atrofia
Esqueléticos	Diminuição da absorção de Ca^{2+}, osteoporose, osteonecrose avascular, comprometimento do crescimento
Musculares	Miopatias, atrofia
Metabólicos	Intolerância à glicose, obesidade, hiperlipidemia
Reprodutivos	Hipogonadismo
Gastrintestinais	Úlceras pépticas
Oculares	Cataratas

Miopatia
Altas doses de glicocorticoides, especialmente os compostos sintéticos fluorados mais potentes, causam desgaste que se manifesta principalmente pelo enfraquecimento da musculatura dos membros, onde há possível redução da massa muscular. A recuperação pode ser incompleta após a interrupção da terapia.

Osteoporose e Osteonecrose
A osteoporose é sequela comum da terapia prolongada com glicocorticoides, podendo levar a fraturas por compressão das vértebras e aumento da suscetibilidade a fraturas traumáticas.[1] Nas mulheres em fase de pós-menopausa, e em outros indivíduos, que apresentam propensão ao desenvolvimento de osteoporose, esta complicação pode ser especialmente séria. São vários os mecanismos causadores. Os glicocorticoides reduzem a absorção intestinal e aumentam a excreção renal de Ca^{2+}. A reabsorção óssea ocorre através do aumento da liberação do hormônio da paratireoide e pelo efeito inibidor direto dos glicocorticoides sobre os osteoblastos. A osteonecrose asséptica pode atingir grandes articulações, especialmente a cabeça do fêmur. A condição frequentemente é progressiva, necessitando de reposição articular. Estudos indicam que o tratamento concomitante com bisfosfonatos, como o alendronato, é capaz de reduzir o desgaste ósseo em pacientes submetidos à terapia prolongada com glicocorticoides.[11]

Supressão do Crescimento
Os glicocorticoides podem inibir o crescimento e a maturação esquelética em crianças e adolescentes.

Equilíbrio Nitrogenado Negativo
A perda líquida de nitrogênio resulta do desequilíbrio entre síntese e degradação proteica, e reflete os efeitos antianabólicos dos glicocorticoides nos tecidos cutâneos e musculoesqueléticos.

Úlcera Péptica
Observa-se aumento da incidência de úlceras gástricas em pacientes tratados com glicocorticoides, principalmente naqueles que apresentam artrite reumatoide. Como tais pacientes frequentemente também fazem uso de aspirina ou outros AINEs, é difícil implicar apenas os glicocorticoides na patogenia dessas lesões.[9] Todavia, quando ocorrem, as úlceras associadas à terapia com glicocorticoides apresentam maior incidência de complicações, tais como hemorragia e perfuração. O provável mecanismo envolvido está relacionado à diminuição da síntese de PGI_2 e PGE_2, protetoras da mucosa gástrica.

Efeitos Oculares
O aumento na pressão ocular, que pode produzir danos irreversíveis, e o posterior aparecimento de catarata subcapsular podem resultar tanto da administração de glicocorticoides tópica como sistêmica. Crianças e pacientes com diabetes são particularmente suscetíveis aos incômodos efeitos oculares.

Efeitos no Sistema Nervoso Central
Alterações psicológicas podem ocorrer ao longo da terapia com glicocorticoides. São reações reversíveis que variam em severida de brandas (euforia, insônia ou nervosismo) a pronunciadas (psicose maníaco-depressiva ou manifestações esquizofrênicas).

Edema e Hipocalemia
Embora a retenção de água, com hipocalemia, constitua complicação potencialmente séria da terapia com glicocorticoides, sua incidência e gravidade podem ser muito minimizadas pela restrição dietética de Na^+ e uso de glicocorticoide sintético, essencialmente isento de atividade mineralocorticoide.

Alteração da Distribuição da Gordura Corporal
O tratamento prolongado com glicocorticoides muitas vezes provoca alterações na distribuição dos depósitos gordurosos no organismo, levando à clássica aparência "cushingoide". As principais características destas alterações são a face arredondada ("em lua"), o acúmulo de gordura na região cervical posterior ("corcunda de búfalo") e na região supraclavicular, e o aumento da gordura abdominal. O tronco obeso pode contrastar marcantemente com os membros finos e desgastados. Embora a lipólise aumentada observada com o uso dos glicocorticoides seja o fator que conduz a estas alterações, a razão da redistribuição é desconhecida.

Maior Suscetibilidade à Infecção
Em razão dos efeitos sobre a inflamação e o sistema imunológico, a reação do corpo aos agentes infecciosos é inibida pelos glicocorticoides. Patógenos fúngicos, bacterianos e virais, em vez de causarem infecção localizada, ou mesmo não causarem infecção alguma, disseminam-se amplamente e produzem consequências sérias e até fatais. A tuberculose latente pode ser reativada depois de iniciada a terapia com glicocorticoides.

Supressão da Função Hipofisária-suprarrenal
A administração prolongada de glicocorticoides (concentrações acima das fisiológicas, por mais de 1 semana) resulta na supressão do ACTH e consequente inibição da produção suprarrenal de corticosteroide de forma dose-dependente. A interrupção abrupta ou a redução significativa da dose de glicocorticoide pode precipitar insuficiência suprarrenal aguda. É possível que a doença sob tratamento seja exacerbada com a remoção do hormônio. A interrupção ou redução da terapia com glicocorticoide deve ser lenta e realizada com cautela, para permitir a recuperação da função hipofisária e suprarrenal normais.

Vários estresses fisiológicos, como doença aguda, trauma, ansiedade, infecção, perda de sangue, cirurgia e anestesia local desencadeiam rápido aumento das concentrações de hidrocortisona circulante, bem como de outros glicocorticoides. Este aumento é crucial ao sucesso da resposta do corpo a tais estresses. Em indivíduos com supressão suprarrenal resultante de doença ou induzida por terapia prolongada com glicocorticoide, qualquer aumento abrupto necessário de produção de glicocorticoide fica prejudicado. Este comprometimento pode levar rapidamente à condição denominada *insuficiência suprarrenal aguda*, ou *crise suprarrenal*. O risco de aparecimento dessa condição é função do grau de supressão suprarrenal e da demanda pelo aumento da produção de glicocorticoide. O início da crise suprarrenal frequentemente é marcado por qualquer um ou todos os seguintes sintomas: náusea severa, vômito e diarreia, levando à desidratação; calafrios e febre; dor penetrante repentina na porção inferior das costas, abdome e pernas; profundo enfraquecimento muscular; letargia extrema; hipoglicemia; hipotensão e taquicardia; taquipneia. Estes sintomas podem ser acompanhados de confusão mental, manifestações psicóticas, perda de consciência, convulsões, colapso cardiovascular e respiratório e morte. A crise suprarrenal é emergência médica, portanto requer essencialmente intervenção pronta e adequada. Seu tratamento consiste na administração intravenosa de glicocorticoides, correção das deficiências de líquidos, eletrólitos e glicose, emprego de vasopressores e outras medidas de suporte que se façam necessárias.

Efeitos Variados
Acne, espessamento da pele e mucosa, hirsutismo, ganho de peso, perfuração intestinal, pancreatite, hiperlipidemia, hipertensão, hepatomegalia e dificuldade de cicatrização de feridas são manifestações possíveis ao longo da terapia com glicocorticoides.

IMPLICAÇÕES NA ODONTOLOGIA

Pacientes tratados com altas doses de glicocorticoides por período prolongado apresentam problemas especiais na Odontologia. Conforme observado anteriormente, tais pacientes provavelmente exibem menor resistência à infecção e deficiência na cicatrização de feridas. Fontes reais ou potenciais de infecção na cavidade oral, tais como cárie dentária e inflamação dos tecidos, devem ser prontamente tratadas. Havendo necessidade da realização de procedimentos cirúrgicos, estes devem ser conservadores, não traumáticos e assépticos, tanto quanto possível. A profilaxia antimicrobiana pré-operatória pode estar indicada em alguns casos.

A segunda consideração, referente aos pacientes submetidos ao tratamento com glicocorticoides, diz respeito à supressão da função hipofisária-suprarrenal. O grau de supressão suprarrenal depende da duração do tratamento, da frequência e do modo de administração do hormônio, bem como da preparação de glicocorticoide escolhida (a potência dos glicocorticoides de agentes isolados pode variar acima de 25 pontos; Tabela 35-1). Como descrito previamente, um indivíduo cuja função suprarrenal esteja intacta responde ao estresse, como ansiedade, infecção aguda ou procedimento cirúrgico, aumentando a liberação de ACTH e a produção de cortisol. Por outro lado, pacientes com supressão da função suprarrenal são incapazes de aumentar a produção de cortisol. Bom guia para avaliação do grau de supressão consiste em partir do princípio de que qualquer paciente que tenha recebido 30 mg de hidrocortisona (ou equivalente), por 4 semanas ou mais, ou 80 mg de hidrocortisona, por mais de 2 semanas, apresenta algum grau de supressão suprarrenal. Trata-se de noção consagrada ao longo do tempo, embora não comprovada, que estes pacientes podem desenvolver sinais e sintomas de insuficiência suprarrenal em situações de estresse odontológico (cirurgia ou infecção aguda). Sugere-se, frequentemente, que a dose de glicocorticoides seja aumentada durante e imediatamente após o tratamento de tais pacientes, com a finalidade de compensar a falta de produção hormonal endógena. A dose classicamente recomendada é de pelo menos o dobro ou triplo da dose de manutenção do paciente, dependendo do grau de supressão da função suprarrenal e da severidade do evento estressante. Ao final do período de estresse, a dose é gradualmente reduzida ao longo de vários dias, até que atinja o nível de manutenção.

A revisão cuidadosa da literatura sugere que os pacientes com supressão suprarrenal induzida por glicocorticoides correm menor risco de apresentar insuficiência suprarrenal aguda, resultante do tratamento odontológico de rotina, incluindo extrações simples e cirurgias periodônticas ou endodônticas menores.[6] Diante disso, é bastante seguro para tais pacientes submeter-se à suplementação perioperatória com glicocorticoides ("cobertura com esteroides"). Os pacientes devem agendar a consulta pela manhã, quando as concentrações de cortisol circulante são máximas, e receber instruções para tomar a dose usual de glicocorticoides dentro de 2 horas após a realização do procedimento. Medidas redutoras da ansiedade são igualmente apropriadas.

Procedimentos cirúrgicos mais invasivos, como remoção de dente impactado, ressecção óssea ou cirurgia de quadrante periodôntico; procedimentos demorados (com duração superior a 1 hora); procedimentos que possam acarretar perda de sangue considerável; e qualquer procedimento realizado sob anestesia geral constituem episódios de maior estresse, que requerem essencialmente completa reposição de corticosteroides em pacientes com supressão suprarrenal. Procedimento comumente empregado é administrar 100 mg de acetato de cortisona, por via intramuscular, aproximadamente 8 horas antes do início da intervenção. Quantidade suficiente de hidrocortisona (ou equivalente) é administrada, por via intravenosa, durante a realização do procedimento, de modo que a dose total administrada no dia da cirurgia seja igual a 300 mg (ou equivalente). Se a evolução pós-operatória for tranquila, a dose de cortisona é gradualmente diminuída ao longo de 2-3 dias (p. ex., 300 mg de hidrocortisona no dia do procedimento, 150 mg no dia seguinte, 75 mg no dia subsequente e, por fim, a dose usual de manutenção no terceiro dia de pós-operatório).[3] Alternativa de baixa dose consiste em infundir 25 mg de hidrocortisona durante a indução da anestesia, seguida da infusão contínua de 100 mg no decorrer das próximas 24 horas.

Tendo em vista que a recuperação da supressão suprarrenal induzida por glicocorticoide pode ser lenta, considera-se que os pacientes odontológicos anteriormente submetidos a tratamento prolongado com glicocorticoides exibem supressão suprarrenal, segundo os critérios mencionados previamente, e necessitam receber glicocorticoides em situações de estresse durante período de 1 ano após o término da terapia. É essencial consultar o médico do paciente para garantir o controle máximo do indivíduo que esteja recebendo ou que tenha recebido terapia com glicocorticoides.

PREPARAÇÕES

Existem inúmeros glicocorticoides disponíveis, sob várias apresentações, para administração local, oral ou parenteral. Incluem-se a hidrocortisona natural e os compostos sintéticos preparados através de modificações da estrutura química da hidrocortisona e de outros hormônios naturais. Três exemplos de tais compostos são mostrados na Figura 35-5. Com relação à hidrocortisona, os compostos sintéticos apresentam, em graus variáveis, ação mais prolongada e maior potência. Estas diferenças constituem a base da classificação dos glicocorticoides, como sendo de curta duração (ação com duração inferior a 12 horas), de ação intermediária (ação que dura entre 12 e 16 horas) e de ação prolongada (ação que permanece por mais de 36 horas) (Quadro 35-3). São exemplos destas três categorias hidrocortisona, prednisolona e dexametasona. Compostos de ação intermediária ou prolongada apresentam maior proporção de atividade glicocorticoide em relação à mineralocorticoide. Consequentemente, estes agentes são preferidos para uso por longo prazo, no tratamento de alterações inflamatórias crônicas, pois causam menores variações no equilíbrio hidroeletrolítico, em comparação à hidrocortisona.

QUADRO 35-3

Meia-vida Biológica* dos Corticosteroides de Uso mais Comum

8-12 horas (ação de curta duração)	Cortisona Hidrocortisona
18-36 horas (ação de duração intermediária)	Metilprednisolona Prednisolona Prednisona Triancinolona
36-72 horas (ação de duração prolongada)	Betametasona Dexametasona Parametasona

*A meia-vida biológica do corticosteroide é definida como sendo o período de supressão do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal.

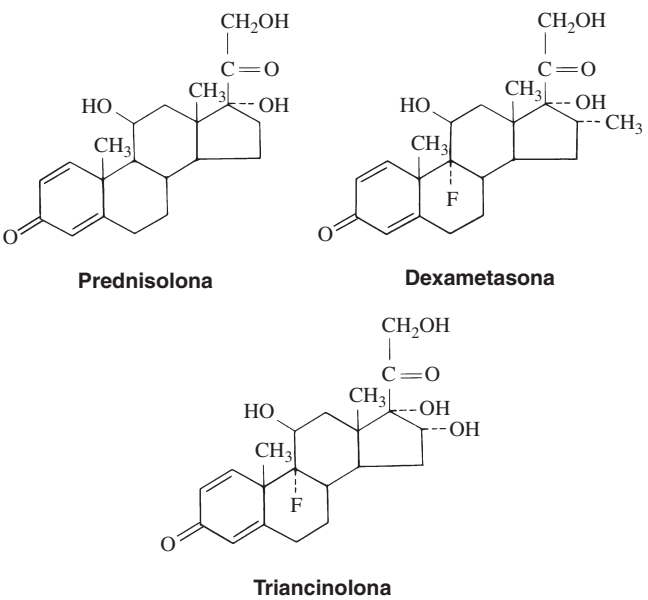


FIGURA **35-5** Fórmulas estruturais de três glicocorticoides sintéticos.

TABELA **35-2**

Preparações de Corticosteroides Comumente Utilizadas

NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	POTÊNCIA RELATIVA	DOSE USUAL PARA ADULTOS	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	PREPARAÇÕES
Hidrocortisona	*Hydrocortone*®	1	20-240 mg/dia	Oral	Comprimidos: 5, 10 e 20 mg
Acetato de hidrocortisona	Orabase HCA®	1	2-3 vezes /dia	Tópica	Pasta: 0,5%, contendo gelatina, pectina em base de carboximetilcelulose sódica e óleo mineral
	Acetato de hidrocortone®	1	5-50 mg	Intra-articular	Suspensões: 25 e 50 mg/mL
Succinato sódico de hidrocortisona	Solu-Cortef®	1	100-500 mg/ dia	Intravenosa ou intramuscular	Pó: 100, 250, 500 e 1.000 mg
Prednisona	*Deltasone*®, *Orasone*®	4	5-60 gm/dia	Oral	Comprimidos: 1; 2,5; 5; 10; 20; 25 e 50 mg
Prednisolona	*Delta-Cortef*®	4	5-60 mg/dia	Oral	Comprimidos: 5 mg
Acetato de prednisolona	*Econopred*®	4	1-2 gotas	Oftálmica	Suspensão: 0,12% e 1%
Acetonido de triancinolona	*Kenalog*® em Orabase	5	2-3 vezes /dia	Tópica	Pasta: 0,1%, contendo gelatina, pectina em base de polietileno e óleo mineral
Diacetato de triancinolona	*Aristocort*®	5	5-40 mg a cada 1-8 semanas	Intra-articular	Suspensões: 25 e 40 mg/mL
Dexametasona	Decadron®	25	0,75-9 mg/dia	Oral	Comprimidos: 0,25; 0,5; 0,75; 1; 1,5; 2; 4 e 6 mg
Acetato de dexametasona	*Decadron-LA*®	25	1-5 mg*	Intra-articular	Suspensões: 8 e 16 mg/mL
Betametasona	Celestone®	25	0,6-7,2 mg/dia	Oral	Comprimidos: 0,6 mg

*Dose recomendada para a articulação temporomandibular.
Nota da Revisão Científica: Os nomes comerciais em itálico só estão disponíveis nos EUA.

No controle clínico de alterações inflamatórias ou alérgicas, a dose de glicocorticoides varia amplamente, de acordo com fatores como natureza, grau de severidade e duração provável da condição a ser tratada, bem como a resposta de cada paciente. Em situações agudas, ou que ofereçam risco de vida, devem ser administradas doses de glicocorticoides que sejam suficientes para controlar essa alteração rapidamente, sendo que o tratamento deve ser descontinuado assim que possível. No controle de doenças crônicas por tempo prolongado, como ocorre na artrite reumatoide, o esquema de escolha é a terapia em dias alternados que empregue as mínimas doses capazes de promover redução aceitável dos sintomas. A Tabela 35-2 lista algumas das diversas preparações atualmente disponíveis, algumas das formas de dosagem e a gama de doses próprias para determinadas vias de administração.

GLICOCORTICOIDES

Nome não Patenteado (Genérico)	*Nome Patenteado (Comercial)*
Beclometasona	*Beclovent*®, *Vanceril*®
Betametasona	Celestone®
Cortisona	Cortone®
Dexametasona	Decadron®, *Dexone*®, *Hexadrol*®
Fludrocortisona	*Florinef*®
Flunisolida	*AeroBid*®
Hidrocortisona (cortisol)	*Cortef*®, *Hydrocortone*®, Solu-Cortef®
Metilprednisolona	Depo-Medrol®, *Medrol*®, Solu-Medrol®
Prednisolona	*Delta-Cortef*®, *Predalone*®, *Pediapred*®
Prednisona	*Deltasone*®, *Orasone*®
Triamcinolona	*Aristocort*®, *Kenacort*®, *Kenalog*®

Nota da Revisão Científica: Os nomes comerciais em itálico só estão disponíveis nos EUA.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adachi JD, Bensen WG, Hodsman AB: Corticosteroid-induced osteoporosis. *Semin Arthritis Rheum* 22:375-384, 1993.
2. Barnes PJ: Inhaled glucocorticoids for asthma. *N Engl J Med* 332:868-875, 1995.
3. Blonde LRR, Tullman MJ, Redding SW: Endocrinologic disease. In Tullman MJ, Redding SW, editors: *Systemic disease in dental treatment*, New York, 1982, Appleton-Century-Crofts.
4. Goldstein RA, Paul WE, Metcalfe DD, et al: Asthma. *Ann Intern Med* 121:698-708, 1994.
5. Mico-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J: Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol* 62:693-698, 2006.
6. Miller CS, Little JW, Falace DA: Supplemental corticosteroids for dental patients with adrenal insufficiency: reconsideration of the problem. *J Am Dent Assoc* 132:1570-1579, 2001.
7. Norman AW, Mizwicki MT, Norman DP: Steroid hormone rapid actions, membrane receptors, and a conformational ensemble model. *Nat Rev Drug Discov* 3:27-41, 2004.
8. Pilkis SJ, Granner DK: Molecular physiology of the regulation of hepatic gluconeogenesis and glycolysis. *Annu Rev Physiol* 54:885-902, 1992.
9. Piper JM, Ray WA, Daugherty JR, et al: Corticosteroid use and peptic ulcer disease: role of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Intern Med* 114:735-740, 1991.
10. Ramos-Remus C, Sibley J, Russell AS: Steroids in rheumatoid arthritis: the honeymoon revisited. *J Rheumatol* 19:667-670, 1992.
11. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al: Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 339:292-299, 1998.

12. Sciubba JJ: Oral mucosal diseases in the office setting, part I: aphthous stomatitis and herpes simplex infections. *Gen Dent* 55:347-354, 2007.
13. Sciubba JJ: Oral mucosal diseases in the office setting, part II: lichen planus, pemphigus vulgaris and mucosal pemphigoid. *Gen Dent* 55:464-476, 2007.
14. Webster JC, Cidlowski JA: Mechanism of glucocorticoid-receptor mediated repression of gene expression. *Trends Endocrinol Metab* 10:396-402, 1999.
15. Williams GH, Dluhy RG: Disorders of the adrenal cortex. In Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al, editors: *Harrison's principles of internal medicine*, ed 15, New York, 2008, McGraw-Hill, pp 2227-2269.

BIBLIOGRAFIA

Schimmer BP, Parker KL: Adrenocorticotropic hormone; adrenocortical steroids and their synthetic analogs; inhibitors of the synthesis and actions of adrenocortical hormones. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.

CAPÍTULO 36

Insulina, Hipoglicêmicos Orais e Glucagon

GAIL T. GALASKO

INSULINA E O PÂNCREAS ENDÓCRINO

O pâncreas possui funções exócrinas e endócrinas. O sistema exócrino compreende as células acinares, secretoras das enzimas digestivas. As ilhotas de Langerhans, que compõem o sistema endócrino, contêm quatro tipos de células, cada qual responsável pela síntese e secreção de diferentes hormônios polipeptídicos (Tabela 36-1). A insulina é produzida pelas células β, as quais são majoritárias (60-80%) nas ilhotas e constituem seu núcleo central. A célula β atua como sensor primário de glicose na ilhota.

A insulina é um polipeptídeo constituído por 51 aminoácidos e seu peso molecular é aproximadamente 5.800 Da. Estruturalmente, é composta por duas cadeias (denominadas *cadeias A* e *B*), unidas por pontes dissulfeto. A insulina é formada pela proteólise de um precursor grande e de cadeia única — a pró-insulina. Na pró-insulina, representada na Figura 36-1, as cadeias A e B estão unidas por um peptídeo de ligação (C). A pró-insulina é convertida em insulina quando o peptídeo C é removido no interior dos grânulos de secreção das células β. Quantidades aproximadamente equimolares de insulina e peptídeo C são armazenadas nestes grânulos e liberadas por exocitose mediante estimulação da célula β. O peptídeo C não possui função biológica conhecida, porém é útil como indicador da secreção de insulina. As unidades de insulina, originalmente definidas pela atividade, atualmente são definidas com base em seu peso. Assim, há aproximadamente 28 U/mg de insulina.

A insulina integra uma família de peptídeos relacionados conhecidos como *fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGFs)*. IGF-I e IGF-II têm peso molecular aproximado de 7.500 Da, e suas estruturas são homólogas à da pró-insulina. Os receptores de insulina e IGF-I estão intimamente relacionados. A insulina liga-se ao receptor de IGF-I com baixa afinidade e vice-versa. As ações da insulina promotoras de crescimento aparentemente são mediadas, ao menos em parte, via receptor de IGF-I. Diferentemente da insulina, os IGFs são produzidos em muitos tecidos, onde exercem papel mais importante na regulação do crescimento que do metabolismo. Os IGFs medeiam os efeitos anabólicos e promotores de crescimento do hormônio do crescimento. Originalmente, IGF-I e IGF-II eram conhecidos como *atividade não suprimível semelhante à insulina (NSILA)*, devido à habilidade de produzirem efeitos similares aos da insulina, os quais não eram inibidos pela adição de anticorpos anti-insulina em ensaios biológicos.

Regulação da Secreção de Insulina

O pâncreas secreta insulina no interior da veia porta. A secreção desse hormônio é um processo rigidamente regulado, destinado a proporcionar concentrações estáveis de glicose no sangue durante o jejum e também após alimentação. A regulação dos níveis plasmáticos de glicose é alcançada através da interação coordenada entre vários nutrientes, hormônios gastrintestinais, hormônios pancreáticos e neurotransmissores autonômicos. Durante períodos de jejum, observa-se secreção de insulina basal.[15] Subsequentemente, há aumento rápido da secreção do hormônio após ingestão da refeição. A glicose é o principal estímulo à secreção de insulina nos seres humanos, sendo mais efetiva quando ingerida por via oral que na administração por via intravenosa.[5]

Ações da Insulina

A clássica ação da insulina é diminuir a concentração de glicose no sangue e, para tanto, altera tanto seu uso como sua produção. O fígado, os músculos e o tecido adiposo são alvos importantes da regulação da homeostasia da glicose pela insulina; entretanto, esta exerce efeitos regulatórios potentes igualmente sobre outros tipos de células. A insulina estimula o transporte de glicose para dentro do músculo e do tecido gorduroso, promovendo a translocação do transportador intracelular — o transportador de glicose 4 (Glu 4) — para a superfície celular (Fig. 36-2).[14] A insulina não estimula a captação de glicose pelo fígado, contudo inibe a produção hepática de glicose. Esse hormônio inibe ainda os processos catabólicos, como quebra de glicogênio, gorduras e proteínas. A glicogenólise e a neoglicogênese são também inibidas. Os receptores de insulina são encontrados praticamente em todas as células. A ativação do receptor de insulina leva à cascata de reações de fosforilação e/ou desfosforilação. Como resultado, afeta a atividade de várias enzimas envolvidas no uso e armazenamento de glicose, aminoácidos e ácidos graxos no compartimento intracelular. Ativa a glicólise (para uso) e a síntese de glicogênio (armazenamento). Os efeitos da insulina estão resumidos na Tabela 36-2.

Além dos efeitos metabólicos de curta duração, a insulina atua também a longo prazo. Assim, afeta a atividade de enzimas essenciais e acredita-se que exerce efeitos regulatórios sobre o crescimento *in vivo*, aumenta a proliferação e diferenciação celular e inibe a apoptose.

Farmacocinética

A insulina é biotransformada em vários tecidos, incluindo fígado, rins e músculo esquelético. Quase metade do total de insulina secretada pelo pâncreas é destruída no fígado antes de alcançar a circulação geral. O metabolismo da insulina resulta na produção de peptídeos inativos. A meia-vida da insulina exógena no plasma é aproximadamente 8 minutos em indivíduos não diabéticos e em diabéticos sem complicações.

Interações do Receptor de Insulina

O receptor de insulina presente nas células de mamíferos é uma grande glicoproteína transmembrana, composta por duas subunidades α e duas subunidades β unidas por pontes dissulfeto para formar heterotetrâmeros β-α-α-β. A ligação do hormônio às subu-

TABELA 36-1

Secreções Provenientes das Ilhotas Pancreáticas

TIPO CELULAR	HORMÔNIO SECRETADO
Célula α (A)	Glucagon
Célula β (B)	Insulina, amilina (polipeptídeo amiloide insular)
Célula δ (D)	Somatostatina
Célula F (PP)	Polipeptídeo pancreático
Célula G	Gastrina

nidades α desse receptor leva à rápida autofosforilação intramolecular de resíduos de tirosina nas subunidades β. Inicia-se uma série de eventos que culmina na cascata de reações de fosforilação ou desfosforilação. A Figura 36-2 esquematiza esta atividade.

Sinalização da Insulina

Há evidências apontando que a atuação da insulina se dá pela síntese de mensageiros secundários que adentram a célula e medeiam algumas ações hormonais sobre enzimas intracelulares (p. ex., fosforilação, desfosforilação). Estes mediadores pertencem à classe das inositolfosfoglicanas (IFG).[8] IFGs representam uma família de mensageiros ou mediadores secundários que têm sido cada mais implicados na transdução de sinal, não apenas da insulina, mas também de outros hormônios e fatores de crescimento. Sua discussão é realizada subsequentemente neste mesmo capítulo.

DIABETES *MELLITUS*

O diabetes *mellitus* consiste em um conjunto de síndromes caracterizadas por hiperglicemia. Quase todas as formas de *diabetes mellitus* são decorrentes da diminuição da concentração de insulina na circulação (deficiência de insulina) ou de redução da res-

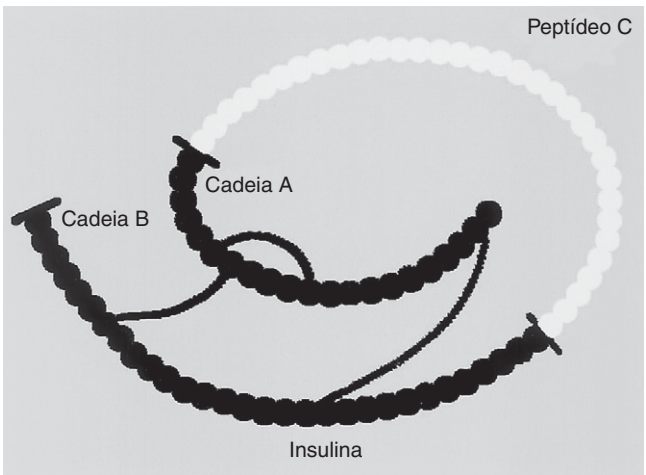


FIGURA **36-1** Estrutura da pró-insulina. Quando o peptídeo de conexão (C) é removido, forma-se a insulina. As cadeias A e B da insulina estão representadas em preto; o peptídeo C aparece em branco.

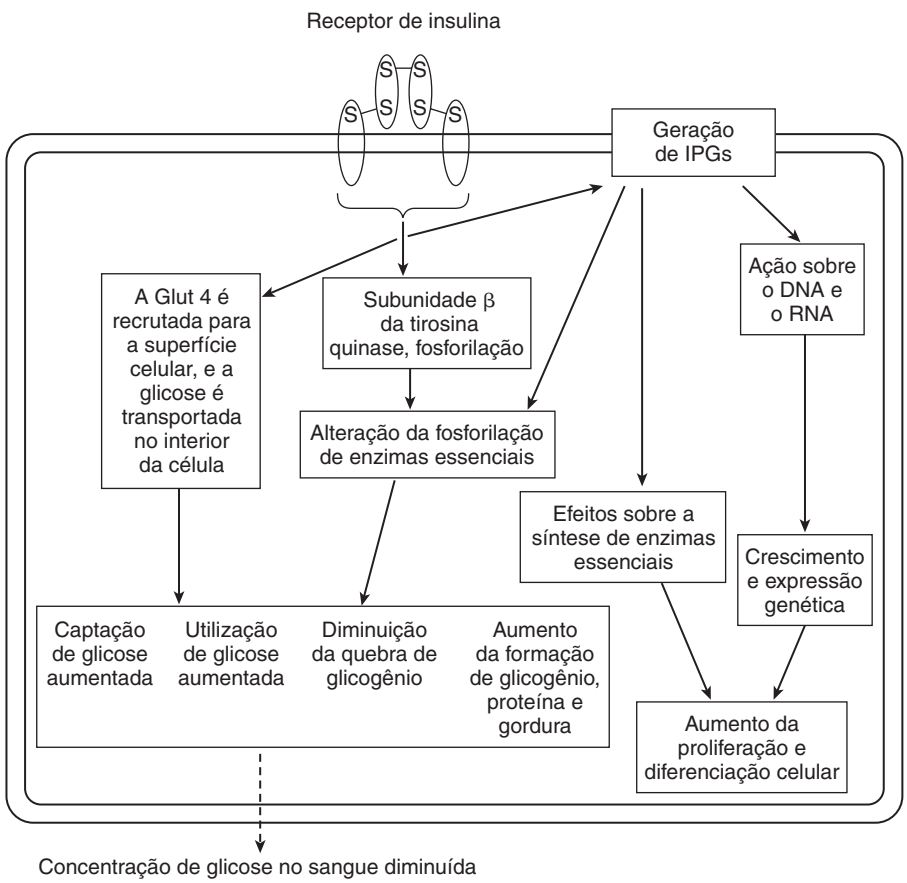


FIGURA **36-2** Vias de sinalização da insulina. *Glut 4*, transportador de glicose 4.

*As inositolfosfoglicanas (IFGs) são liberadas no lado externo da célula e transportadas em seguida de volta ao meio intracelular.

TABELA **36-2**

Ações Metabólicas da Insulina

TIPO DE METABOLISMO	AÇÃO DA INSULINA	PRINCIPAL TECIDO-ALVO*
Carboidrato	Aumenta o transporte de glicose	Músculo, tecido adiposo
	Aumenta a síntese de glicogênio	Fígado, músculo
	Diminui a neoglicogênese	Fígado
	Aumenta a glicólise	Fígado, músculo
	Aumenta a oxidação da glicose	Tecido adiposo
Gordura	Aumenta a lipogênese	Fígado, tecido adiposo
	Diminui a lipólise	Fígado, tecido adiposo
	Aumenta a síntese de triglicerídeos	Tecido adiposo
Proteína	Diminui a quebra de proteínas	Fígado
	Aumenta a síntese proteica	Músculo, vários
	Aumenta a captação de aminoácidos	Músculo, vários

*A insulina exerce efeitos regulatórios potentes sobre outros tipos celulares, além do fígado, músculo e tecido adiposo — os clássicos tecidos-alvo de regulação da glicose.

posta dos tecidos periféricos à insulina (resistência à insulina). A doença apresenta-se sob duas formas principais: *diabetes mellitus* tipo 1 e tipo 2. Embora esta seja a nomenclatura presentemente mais utilizada, atribui-se também os nomes *diabetes mellitus de início juvenil*, ou *insulinodependente*, ao tipo 1, e *diabetes mellitus de início na maturidade,* ou *não insulinodependente,* ao tipo 2.

Evidências indicam que a incidência do *diabetes mellitus* tipos 1 e 2 tem aumentado em nível mundial. Em 1999, previa-se prevalência duas vezes maior dessa doença em 2010.[7] O diabetes de tipo 2 está se tornando cada vez mais comum e constitui problema emergente em crianças e adolescentes, particularmente em minorias.[3] Nos Estados Unidos, o número anual de novos casos de diabetes diagnosticados triplicou no período de 1980 a 2005. Os principais fatores de risco para o diabetes tipo 2 são a obesidade e a inatividade física. Os registros indicam que incidência de diabetes tipo 1 tem aumentado cerca de 3% ao ano.[16]

Diabetes *Mellitus* Tipo 1

Há evidências significativas de que o diabetes tipo 1 é doença autoimune da célula β pancreática que resulta na sua degeneração. No diabetes tipo 1, verifica-se absoluta ausência de insulina. A predisposição genética e componentes ambientais estão envolvidos nisso, sendo que a incidência em gêmeos homozigotos é de aproximadamente 50%.[17] Cerca de 5-10% dos indivíduos diabéticos apresentam o tipo 1 da doença.

Diabetes *Mellitus* Tipo 2

Em torno de 90-95% dos indivíduos com diabetes *mellitus* apresentam o tipo 2 da doença. Neste tipo de diabetes, as células-alvo são relativamente insensíveis à insulina.[6] Este fenômeno é conhecido como *resistência periférica à insulina*. O comprometimento do metabolismo da glicose no músculo e no fígado constitui a característica básica do diabetes tipo 2. A predisposição genética é fator importante nessa doença, sendo observada concordância superior a 95% entre gêmeos idênticos.[17] Além disso, os indivíduos com diabetes tipo 2 são, em sua maioria, obesos. Também apresentam comprometimento da detecção do paladar da glicose[11] o qual pode refletir defeito generalizado da sensibilidade à glicose com envolvimento inclusive das células β pancreáticas detectoras de glicose.

Glicosilação da Hemoglobina

A glicosilação não enzimática de proteínas pode ocorrer como resultado da elevação da concentração de glicose no sangue. A hemoglobina é glicosilada em seu resíduo de valina na porção aminoterminal, com formação de um aduto de glicosil-valina denominado *hemoglobina* A_{1c} (HbA_{1c}). Como a meia-vida da HbA_{1c} é igual à das hemácias, sua concentração na circulação pode ser utilizada na avaliação do grau de severidade do estado glicêmico por longo período (4 a 12 semanas) antes da amostragem.

Terapia com Insulina

A insulina é o principal pilar de sustentação do tratamento de praticamente todos os pacientes com diabetes tipo 1 e de muitos pacientes com diabetes tipo 2. Quando necessário, a insulina pode ser administrada por via intravenosa ou intramuscular; entretanto, o tratamento de longa duração geralmente consiste na inoculação subcutânea do hormônio.

A administração de insulina por via subcutânea difere da secreção fisiológica da insulina em dois aspectos. Primeiro, a cinética da absorção é relativamente lenta e não mimetiza o aumento/diminuição rápido e normal da secreção de insulina em resposta à ingestão de nutrientes. Em segundo lugar, a insulina inoculada difunde-se pela circulação periférica, em vez de ser liberada no interior da circulação portal. Qualquer efeito preferencial da insulina secretada sobre os processos metabólicos hepáticos é perdido.

Preparações de insulina

Observa-se que, no pâncreas, a insulina está complexada ao zinco e é extraída sob a forma de insulina-zinco, insolúvel em água, em pH neutro. Esta forma pode ser convertida a sal de Na^+, que é hidrossolúvel em pH neutro. As preparações disponíveis incluem a insulina humana e análogos de insulina. As insulinas humanas, assim denominadas por apresentarem a mesma estrutura da insulina humana normal, são produzidas através de engenharia genética (tecnologia do DNA recombinante). Nos análogos de insulina de ação ultrarrápida (insulina asparte, glulisina e lispro), há substituição ou reversão de aminoácidos. Os análogos de insulina com ação de longa duração (insulina detemir e glargina) apresentam grupos adicionais. Os análogos de insulina têm sido desenvolvidos para alterar sua cinética.

As preparações de insulina são classificadas de acordo com a duração de suas ações em preparações de ação de curta duração (ultrarrápida e rápida), de duração intermediária e de longa duração. Os produtos da insulina disponibilizados nos Estados Unidos estão listados na Tabela 36-3.

Preparações de insulina de ação rápida (ultrarrápida e rápida). Preparações de insulina de ação ultrarrápida — insulina asparte, insulina glulisina e insulina lispro — são todos análogos de insulina. Podem ser utilizados com auxílio de uma bomba.* Insulinas regulares são preparações com ação de curta duração. São compostos solúveis, apresentam início rápido e estão disponíveis como soluções límpidas, em pH neutro.

Preparações com ação de duração intermediária e de longa duração. Os análogos da insulina — insulina glargina e insulina detemir — são preparações solúveis e de longa duração. A duração de suas ações é maior e o tempo de ação padrão é mais horizontal (não há pico), em comparação com as preparações de insulina NPH (protamina neutra Hagedorn). Produzem efeitos hipoglicêmicos noturnos menores.

Outras preparações com ação de duração intermediária contêm partículas e são suspensões: tornam-se turvas em pH neutro. Quanto maiores forem as partículas, mais lentamente se dissolvem e mais longa é a duração da ação da preparação. A insulina NPH é uma suspensão de insulina zinco-protamina, com pH neutro, desenvolvida no laboratório de Hagedorn. A insulina isofana é uma insulina NPH que não apresenta excesso nem de protamina nem

*A insulina lispro, mais que as outras, pode precipitar-se no interior dos sistemas de bomba de infusão, resultando no aparecimento de hiperglicemias inesperadas em pacientes submetidos à terapia com infusão de insulina subcutânea e contínua.

TABELA **36-3**

Preparações de Insulina

PREPARAÇÃO	INÍCIO	PICO	DURAÇÃO
Ação rápida — ultrarrápida			
Insulina aspart (NovoLog®)	5-15 min	1-2,5 h	≤ 5 h
Insulina glulisina (Apidra®)	5-15 min	0,5-1,5 h	2-5 h
Insulina lispro (Humalog®)	5-15 min	0,5-1,5 h	2-5 h
Ação rápida — curta duração			
Humulina R	30-60 min	2-4 h	≤ 16 h
Novolina R	30 min	2,5-5 h	8 h
Ação rápida — curta duração			
Humulina R	1-2 h	4-12 h	≤ 24 h
Novolina R	1-2 h	4-12 h	24 h
Pré-misturada (% NPH/% Regular)			
Humulina 70/30	30-60 min	2-4 h	≤ 24 h
Humulina 50/50	30-60 min	2-4 h	≤ 24 h
Humulina 70/30	30 min	2,5-5 h	24 h
Pré-misturada			
Humalog® *Mix* (75% insulina lispro-protamina/25% insulina lispro)	10-30 min	1-6 h	≤ 24 h
NovoLog® Mix (70% insulina aspart-protamina/30% insulina aspart)	10-20 min	1-4 h	15-18 h
Ação de longa duração			
Insulina detemir (Levemir®)	50-120 min	Sem pico	≤ 24 h
Insulina glargina (*Lantus*®)	1-2 h	Sem pico	24 h

A cinética das preparações de insulina varia conforme o sítio de injeção.
N, NPH; *R*, regular.
Nota da Revisão Científica: Os nomes em itálico só estão disponíveis nos EUA.

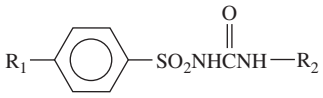
de insulina. Para fins terapêuticos, as doses e concentrações de insulina são expressas em unidades. A maioria das preparações comerciais de insulina apresenta-se sob a forma de soluções em concentração de 100 U/mL (aproximadamente 3,7 mg/mL).

Farmacocinética

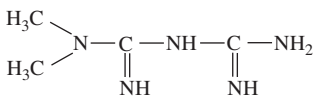
A insulina usualmente é administrada por via subcutânea. A absorção de insulina após a administração subcutânea é afetada pelo local da injeção, fluxo sanguíneo na região subcutânea, volume e concentração da insulina injetada e presença de anticorpos anti-insulina circulantes. A absorção de insulina, geralmente, é mais rápida a partir da parede abdominal, seguida dos braços, nádegas e coxa. O fluxo sanguíneo aumentado na região subcutânea (induzido por meio de massagem, banhos quentes e exercícios) aumenta a taxa de absorção. Insulinas solúveis também podem ser administradas por via intravenosa. O início da ação da insulina após a administração intravenosa é muito rápido, porém a duração de sua ação é curta.

Efeitos adversos

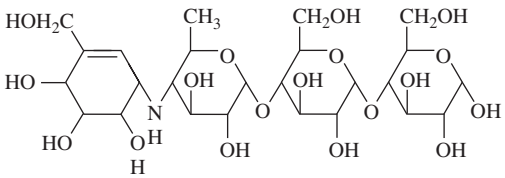
A hipoglicemia é a mais comum das reações adversas à insulina, podendo resultar de dose inadequadamente elevada, de erro de cálculo do intervalo de tempo decorrido entre o pico de distribuição de insulina e a ingestão de alimentos, do aumento da sensibilidade à insulina (p. ex., insuficiência suprarrenal) ou de aumento da captação insulina-dependente de glicose (exercício). Quanto mais vigorosos forem os esforços para se alcançar a euglicemia, mais frequentes serão os episódios de hipoglicemia. Os sintomas



Estrutura geral das sulfonilureias



Metformina



Acarbose

FIGURA **36-3** Estruturas químicas das sulfonilureias, metformina e acarbose.

mais comuns de hipoglicemia incluem sudorese, taquicardia, tremores, visão desfocada, fraqueza, fome, confusão e alteração do comportamento. A hipoglicemia pode ser confundida com embriaguez por observadores pouco atentos.

No diabetes tipo 1, os mecanismos neutralizadores da hipoglicemia podem estar atenuados, ou mesmo ausentes, em muitos pacientes, colocando-os em situação de risco aumentado em relação ao desenvolvimento de hipoglicemia. A hipoglicemia de grau discreto-moderado deve ser tratada através da ingestão de açúcar ou mel. Casos de hipoglicemia severa devem ser tratados com administração de glicose por via intravenosa ou injeção de glucagon.

AGENTES ANTI-HIPERGLICÊMICOS ORAIS

Sulfonilureias

As sulfonilureias derivam das sulfonamidas (Fig. 36-3) e são tradicionalmente distribuídas em dois grupos ou gerações de agentes. As sulfonilureias de segunda geração são consideravelmente mais potentes que os fármacos mais antigos. A Tabela 36-4 lista as sulfonilureias disponibilizadas nos Estados Unidos.

Mecanismo de ação

As sulfonilureias são efetivas apenas em pacientes que possuem células β pancreáticas funcionais. Estes fármacos estimulam a liberação de insulina ao bloquearem a corrente de K^+ dependente de adenosina 5´-trifosfato (ATP) nas células β pancreáticas. Os efeitos das sulfonilureias iniciam-se através da ligação e bloqueio do canal de K^+ sensível à ATP. A glimepirida parece exercer um efeito adicional: aumenta a sensibilidade dos tecidos periféricos à insulina.[9] É possível que esse efeito também ocorra com outras sulfonilureias (especialmente os fármacos de segunda geração).[2] O efeito predominante se dá sobre a secreção da insulina.

Farmacocinética

As sulfonilureias são bem absorvidas após administração oral. A absorção da glipizida é retardada com a ingestão de alimentos. Todas as sulfonilureias ligam-se intensamente a proteínas plasmáticas (90-99%). A ligação a proteínas plasmáticas é mínima no caso da clorpropamida e máxima para a gliburida. As sulfonilureias são metabolizadas no fígado e eliminadas na urina.

A meia-vida e a extensão do metabolismo variam consideravelmente entre as sulfonilureias de primeira geração. O metabolismo

TABELA **36-4**

Sulfonilureias Disponibilizadas nos Estados Unidos

NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	INÍCIO (h)	MEIA-VIDA SÉRICA (h)	DURAÇÃO DA AÇÃO (h)
Primeira geração				
Aceto-hexamida	*Dymelor®*	1	6-8	12-24
Clorpropamida	Diabinese®	1	36	24-60
Tolazamida	*Tolinase®*	4-6	7	12-24
Tolbutamida	*Orinase®*	1	4,5-6,5	6-12
Segunda geração				
Glimepirida	Amaryl®	2-3	9	10-24
Glipizida (glidiazinamida)	*Glucotrol®, Glucotrol XL®*	1-3	2-4	10-24
Gliburida (glibenclamida)	*Diaβeta®, Micronase®, Glynase Pres Tabs®*	1-4*	4-10	10-24

*Consegue-se início de ação mais rápido com formas micronizadas.
Nota da Revisão Científica: Os nomes em itálico só estão disponíveis nos EUA.

da clorpropamida é incompleto, e aproximadamente 20% do fármaco é eliminado sem alteração, podendo representar problema para pacientes portadores de comprometimento da função renal.

Usos terapêuticos

As sulfonilureias são utilizadas no controle da hiperglicemia em indivíduos com diabetes tipo 2, os quais são incapazes de controlá-la por meio de alterações da dieta e exercícios.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos são pouco frequentes, ocorrendo em aproximadamente 4% dos pacientes que fazem uso de fármacos de primeira geração, sendo discretamente mais frequentes entre pacientes que utilizam agentes de segunda geração. O efeito adverso mais importante é a hipoglicemia, que pode levar ao coma nos casos mais severos. A hipoglicemia representa problema mais importante particularmente em pacientes idosos que apresentem comprometimento da função hepática ou renal, e que estejam recebendo sulfonilureias de ação prolongada.

As sulfonilureias possuem estrutura de sulfonamida, a qual constitui a base da sensibilidade cruzada com fármacos antibacterianos sulfonamídicos. Reações de hipersensibilidade são observadas com certa regularidade. Outros efeitos adversos das sulfonilureias incluem náusea e vômitos, reações hematológicas ocasionais (especialmente leucopenias e trombocitopenias, além de anemia hemolítica em pacientes suscetíveis), icterícia colestática e efeitos dermatológicos. As sulfonilureias são teratogênicas em animais (doses elevadas). Pacientes que recebem sulfonilureias tendem a ganhar peso e isto é problemático para indivíduos com diabetes tipo 2, os quais tendem a ser obesos.

As sulfonilureias exercem efeito similar ao do dissulfiram. Em pacientes que ingerem álcool ao mesmo tempo, as sulfonilureias podem reduzir os níveis de aldeído desidrogenase, causando acúmulo de acetaldeído (Cap. 43). Como resultado, o paciente pode apresentar rubor, dor de cabeça, náusea, vômitos, sudorese e hipotensão logo após a ingestão de álcool. Esta reação, contudo, provavelmente não ocorre ao se administrar uma única bebida ocasionalmente.

Interações farmacológicas

Conforme mostrado no Quadro 36-1, inúmeros fármacos interagem com as sulfonilureias, aumentando ou diminuindo seus efeitos sobre a concentração de glicose no sangue.

Contraindicações

As contraindicações ao uso das sulfonilureias incluem a hipersensibilidade a sulfonilureias e a fármacos que possuem estruturas semelhantes (ver anteriormente), bem como em casos de gravidez. É preciso ter cautela diante de quadros de diminuição da função renal ou hepática. Pacientes que apresentam cetoacidose devem receber insulina, em vez de agentes anti-hiperglicêmicos orais.

QUADRO **36-1**

Interações Medicamentosas com Sulfonilureias

Fármacos que Intensificam o Efeito das Sulfonilureias
Anti-histamínicos (antagonistas H_2)
Antifúngicos azoicos
Clofibrato
Sais de Mg^{2+}
Metildopa
Inibidores de monoamino-oxidase
Anticoagulantes orais
Salicilatos
Sulfonamidas
Antidepressivos tricíclicos
Bloqueadores de receptor β-adrenérgico

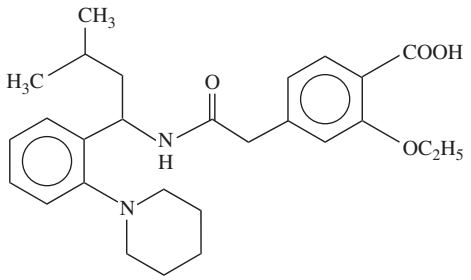
Fármacos que Atenuam o Efeito das Sulfonilureias
Sais de Ca^{2+}
Corticosteroides
Diazoxida
Estrógenos
Fenotiazinas
Simpatomiméticos
Diuréticos tiazida
Hormônios da tireoide

Meglitinidas

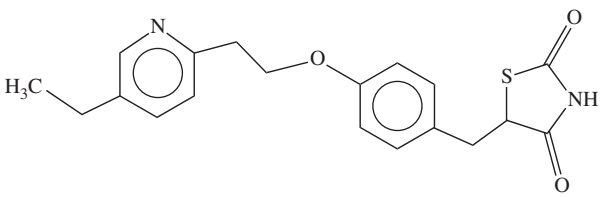
As meglitinidas, cujo uso foi aprovado nos Estados Unidos, são a repaglinida e a nateglinida. A estrutura da repaglinida está representada na Figura 36-4. Estes fármacos são efetivos apenas em pacientes cujas células β pancreáticas sejam funcionais. Semelhantemente às sulfonilureias, estimulam a liberação de insulina através do bloqueio dos canais de K^+ dependentes de ATP existentes nas células β pancreáticas. Podem ser utilizadas isoladamente ou combinadas à metformina (veja posteriormente), e são também administradas a pacientes alérgicos a sulfonamidas.

Farmacocinética

A repaglinida e a nateglinida são rapidamente absorvidas após a administração oral. São primariamente metabolizadas pelo fígado. Os níveis plasmáticos de repaglinida atingem o pico em 1 hora,



Repaglinida



Pioglitazona

FIGURA **36-4** Estrutura química da repaglinida e da pioglitazona.

sendo que a meia-vida no plasma é de 1 hora. Recomenda-se que este fármaco seja ingerido antes de cada refeição. A nateglinida é mais efetiva se tomada entre 1 e 10 minutos antes das refeições. Estes fármacos proporcionam a vantagem de controle rápido e de curta duração sobre os níveis de glicose sanguíneos.

Efeitos adversos

A hipoglicemia é o principal efeito adverso da repaglinida e há maiores possibilidades de que ocorra quando a refeição é atrasada ou eliminada, ou em pacientes que apresentam insuficiência hepática.

Interações medicamentosas

Cetoconazol, miconazol e eritromicina diminuem a biotransformação e potenciam o efeito da repaglinida. AINEs, salicilatos, sulfonamidas e outros fármacos que se ligam fortemente a proteínas podem potenciar os efeitos hipoglicêmicos da repaglinida.

Biguanidas

A metformina é, atualmente, a única biguanida aprovada para uso nos Estados Unidos (Fig. 36-3). A fenformina e a buformina, outras biguanidas, são amplamente utilizadas na Europa e outras partes do mundo.[4] A fenformina deixou de ser utilizada nos Estados Unidos por causar acidose lática.

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação das biguanidas difere do das sulfonilureias ou meglitinidas. As biguanidas reduzem a concentração de glicose no sangue agindo de diversos modos. Assim, diminuem a neoglicogênese hepática, melhoram a sensibilidade tecidual à insulina, aumentam a captação e o uso periféricos de glicose e reduzem a absorção intestinal de glicose. As biguanidas não promovem hipoglicemia. Além disso, não induzem ganho de peso nos pacientes, ao contrário das sulfonilureias. A ação das biguanidas independe do funcionamento das células β pancreáticas, sendo bastante utilizadas combinadas a sulfonilureias e outros agentes hipoglicêmicos, como as tiazolidinedionas.

Farmacocinética

Aproximadamente 50% a 60% da dose oral máxima de metformina é absorvida após administração oral. A ingestão de alimentos diminui a amplitude da absorção e também a retarda discretamente. A ligação a proteínas é mínima, sendo que a metformina é eliminada, sem sofrer modificações, na urina, por meio de secreção tubular. Cerca de 90% são eliminados em 24 horas. A meia-vida plasmática é aproximadamente de 6 horas.

Efeitos adversos

Os sintomas gastrintestinais, tais como náusea, anorexia, vômito, diarreia, flatulência e cãibras, são efeitos adversos comuns da metformina (biguanidas). Tais efeitos são dose-dependentes e podem ser transitórios, sendo que em alguns pacientes são severos o suficiente para tornar o fármaco intolerável. A metformina pode causar redução dos níveis de vitamina B_{12}, possivelmente pela diminuição de sua absorção a partir do complexo vitamina B_{12}-fator intrínseco. A acidose lática, embora rara, constitui séria complicação do uso de biguanidas. Quando ocorre, costuma ser fatal em 50% dos pacientes.

Contraindicações

As biguanidas são contraindicadas em pacientes que apresentam nefropatias, hepatopatias ou condições predisponentes à anóxia tecidual (incluindo disfunção cardiopulmonar), devido aos aspectos referentes à acidose lática.

Tiazolidinedionas

As tiazolidinedionas atualmente disponíveis são a pioglitazona e a rosiglitazona. A estrutura da pioglitazona é mostrada na Figura 36-4.

Mecanismo de ação

As tiazolidinedionas atuam promovendo o aumento da sensibilidade à glicose nos tecidos. São agonistas do receptor ativado por proliferadores de peroxissoma γ (PPAR-γ) nuclear. Dependem da presença de insulina para exercerem sua atividade. As tiazolidinedionas diminuem a neoglicogênese hepática e aumentam a captação de glicose dependente de insulina na musculatura e no tecido adiposo.[10] Atuam em sinergia com as sulfonilureias e a metformina.

Farmacocinética

As tiazolidinedionas são administradas por via oral, uma vez ao dia, acompanhadas ou não da ingestão de alimentos. Seu efeito máximo não é observado antes de 6-12 semanas. São metabolizadas pelo sistema enzimático oxidativo do citocromo P450.

Efeitos adversos

As embalagens das tiazolidinedionas atualmente trazem "tarja preta", como advertência ao risco de insuficiência cardíaca congestiva e isquemia miocárdica. Há também ganho de peso e risco de formação de edemas, osteoporose e fraturas.[18] Outro possível efeito adverso é a hepatotoxicidade.

Interações medicamentosas

A administração concomitante de pioglitazona e contraceptivos orais contendo etinilestradiol e noretindrona resulta na diminuição da concentração plasmática do contraceptivo e, consequentemente, na possível perda de seu efeito. O cetoconazol parece inibir o metabolismo da pioglitazona *in vitro*.

Fármacos Relacionados à Incretina

Os fármacos relacionados à incretina são a exenatida e a sitagliptina. A vildagliptina está em fase de triagem clínica. Embora a exenatida não seja administrada por via oral, estes fármacos são classificados, de forma geral, como agentes anti-hiperglicêmicos orais.

Há muito se sabe que a glicose oral produz maior liberação de insulina que a glicose administrada por via intravenosa. Foi demonstrado que dois hormônios secretados no trato gastrintestinal estimulam a secreção de insulina. Tais hormônios são conhecidos como *incretinas*, e os dois compostos referidos são o peptídeo semelhante ao glucagon 1 (GLP-1) e o polipeptídeo insulinotrópico dependente de glicose (GIP). A secreção destes hormônios é aumentada pela ingestão de alimentos e pela elevação dos níveis de glicose. Tem sido demonstrado que o GLP-1 aumenta a secreção de insulina dependente de glicose, além de diminuir a secreção de glucagon, retardar o esvaziamento gástrico e diminuir o apetite. O GLP-1 é

rapidamente inativado pela dipeptil peptidase 4 (DPP-4), sendo administrado sob a forma de duas injeções diárias. A exenatida é agonista dos receptores de GLP-1, porém é resistente ao DPP-4. É administrada por meio de duas injeções diárias. Há registros de casos raros de pancreatite hemorrágica ou necrosante com o uso de exenatida. A sitagliptina inibe a DPP-4, diminuindo a biotransformação do GLP-1. Sua administração é feita por via oral.

Análogo da Amilina

A pranlintida é um análogo da amilina, cujo uso foi aprovado nos Estados Unidos. A amilina é um peptídeo composto por 37 aminoácidos, que é produzido pelas células β pancreáticas e cossecretado com a insulina. A amilina atua na manutenção da homeostase da glicose, diminuindo a secreção de glucagon, retardando o esvaziamento gástrico através de mecanismo mediado por ação vagal e diminuindo o apetite centralmente. A pranlintida é um análogo da amilina, com ação semelhante à desta. É empregada para pacientes (diabetes tipos 1 e 2) submetidos ao tratamento com insulina, sendo administrada sob a forma de injeções aplicadas junto com as refeições.

FÁRMACOS VARIADOS UTILIZADOS NO TRATAMENTO DE PACIENTES DIABÉTICOS

Inibidores de α-glicosidase

A acarbose e o miglitol são inibidores de α-glicosidase cujo uso está aprovado nos Estados Unidos. A estrutura da acarbose é representada na Figura 36-3. As α-glicosidases facilitam a digestão de amidos complexos, oligossacarídeos e dissacarídeos em monossacarídeos, permitindo que estes sejam absorvidos no intestino delgado. Os inibidores de α-glicosidase são inibidores competitivos reversíveis das α-glicosidases intestinais. A acarbose também inibe a α-amilase. Os inibidores de α-glicosidase retardam a absorção da maioria dos carboidratos, limitando o aumento pós-prandial dos níveis de glicose. Estes compostos não interferem diretamente na secreção de insulina.

Farmacocinética

Os inibidores de α-glicosidase devem ser ingeridos no início de cada refeição. A absorção da acarbose é baixa e sua metabolização ocorre no trato gastrintestinal, principalmente por ação das bactérias intestinais. O miglitol é absorvido após ser administrado por via oral.

Efeitos adversos

Entre os efeitos adversos observa-se flatulência, diarreia e dor abdominal em decorrência da presença de carboidratos não digeridos no trato gastrintestinal inferior. Estes efeitos tendem a diminuir com o uso contínuo. Quando administrados isoladamente, os inibidores de α-glicosidase não promovem hipoglicemia. No entanto, esta é uma condição que pode ocorrer quando a terapia com sulfonilureia é realizada concomitantemente. A hipoglicemia deve ser tratada com glicose, em vez de sucrose, pois a partição deste carboidrato pode estar inibida. O miglitol apresenta mínima atividade inibitória sobre a lactase e não deve induzir intolerância à lactose.

Interações medicamentosas

O miglitol diminui as concentrações plasmáticas de vários fármacos, incluindo gliburida e metformina.

Contraindicações

As contraindicações ao uso de inibidores de α-glicosidase aplicam-se a casos de hipersensibilidade a estes agentes, doença intestinal inflamatória e obstrução intestinal.

Inositolfosfoglicanas

Há evidências de que a interação da insulina com seu receptor leva à liberação de IFGs de baixo peso molecular, os quais entram na célula e atuam como mediadores da ação da insulina. Foi demonstrado que os mediadores IFG reproduzem vários efeitos da insulina de curta duração (Fig. 36-2). Até o momento foram isoladas duas famílias de IFGs mediadores de insulina. O mioinositol é um dos principais componentes de uma família, enquanto o quiroinositol é o principal membro da outra. Estudos têm demonstrado a ocorrência de hipoquiroinositolúria em indivíduos com diabetes tipo 2. Além disso, observa-se diminuição do conteúdo e reduzida atividade mediadora do quiroinositol nesses indivíduos.[1] Há evidência de que o quiroinositol diminui a concentração elevada de glicose no sangue de macacos e ratos diabéticos. Os estudos mostraram, ainda, que o pinitol, um 3-O-metil-quiroinositol, reduziu a hiperglicemia em modelo experimental murino de diabetes e também em seres humanos diabéticos.

Inibidores da Enzima Conversora de Angiotensina

Foi demonstrado que os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores do receptor de angiotensina II retardam o início e reduzem significativamente a progressão da nefropatia diabética. Estes agentes são administrados a indivíduos diabéticos para diminuir a incidência desta complicação da doença.[12]

GLUCAGON

O glucagon é sintetizado nas células α das ilhotas pancreáticas. Trata-se de um peptídeo composto por 29 aminoácidos, cujo peso molecular aproximado é 3.500 Da. Semelhantemente à insulina, é formado a partir da clivagem proteolítica de uma molécula precursora maior. O glucagon liga-se a receptores acoplados à proteína G_s específicos existentes no fígado, causando aumento da atividade de adenilato ciclase e, consequentemente, da produção de adenosina 3´,5´-monofosfato cíclico. O resultado final é o aumento da atividade da glicogênio fosforilase e a diminuição da atividade da glicogênio sintase. O glucagon aumenta a concentração de glicose no sangue ao reduzir a síntese de glicogênio, estimular a quebra de glicogênio armazenado e aumentar a neoglicogênese no fígado. No entanto, não afeta o glicogênio existente no músculo esquelético, provavelmente em virtude da falta de receptores neste local. O glucagon exerce efeitos inotrópicos e cronotrópicos importantes sobre o coração, semelhantes aos efeitos resultantes da estimulação de receptores β-adrenérgicos.

Farmacocinética

O glucagon é rapidamente degradado no plasma, fígado e rins. Sua meia-vida é de 3 a 6 minutos.

Usos Terapêuticos

O glucagon pode ser utilizado no tratamento emergencial de reações hipoglicêmicas graves (suficientes para causar perda da consciência). Sua administração é feita por via parenteral. O glucagon pode também ser empregado na reversão dos efeitos cardíacos produzidos por quantidades tóxicas de bloqueadores β-adrenérgicos.

Efeitos Adversos

Os efeitos adversos observados são náusea (geralmente transitória) e vômitos. O glucagon pode causar taquicardia transitória e hipertensão.

IMPLICAÇÕES NA ODONTOLOGIA

Existem aproximadamente 23,6 milhões de diabéticos (cerca de 7,8% da população total) nos Estados Unidos. Cerca de um quarto destes indivíduos não sabe que tem a doença. Nos Estados Unidos, o número anual de novos diagnósticos de diabetes triplicou entre 1980 e 2005.

O diabetes tipo 2 está se tornando cada vez mais comum, sendo um problema emergente em crianças e adolescentes, particularmente nas minorias. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento de diabetes tipo 2 são a obesidade e a inatividade física. Os profissionais de Odontologia podem esperar aumento do número de pacientes diabéticos, muitos dos quais desconhecem sua condição.

O diabetes *mellitus* é doença complexa e crônica que se caracteriza pela hiperglicemia. Trata-se de moléstia incurável, em que a necessidade de adesão contínua ao tratamento, ao longo de toda a vida, representa problema sério para muitos pacientes. Dentre as complicações da doença, verifica-se neuropatia, microangiopatia e doença macrovascular. A neuropatia diabética pode causar entorpecimento, formigamento ou dor ardente e profunda. A neuropatia pode manifestar-se sob a forma de parestesias orais e queimação na boca. Indivíduos diabéticos são mais suscetíveis à infecção e podem apresentar comprometimento da capacidade de combate a infecções. Do mesmo modo, estes indivíduos podem apresentar retardo da cicatrização de feridas. O controle do diabetes pode ser perturbado por infecções, estresse (emocional ou físico) e procedimentos cirúrgicos.

Numerosas complicações orais podem ocorrer no diabetes, incluindo xerostomia, infecção, cicatrização lenta de feridas ou lesões e aumento da incidência e do grau de severidade de cáries, candidíase, gengivite, doença periodontal e abscessos periapicais. Indivíduos diabéticos frequentemente apresentam doença periodontal progressiva, bem como múltiplos abcessos periodontais. Estes indivíduos podem desenvolver síndrome da ardência bucal ou perda de sensibilidade. Indivíduos com diabetes tipo 2 apresentam comprometimento da detecção do paladar doce (glicose e sucrose).

ANTI-HIPERGLICÊMICOS E AGENTES HIPERGLICÊMICOS

Nome não Patenteado (Genérico)	***Nome Patenteado (Comercial)***
Agentes anti-hiperglicêmicos	
Acarbose	*Precose®*
Aceto-hexamida	*Dymelor®*
Clorpropamida	Diabinese®
Exenatida	*Byetta®*
Glimepirida	Amaryl®
Glipizida	*Glucotrol®, Glucotrol XL®*
Gliburida	*Micronase®, Diaβeta®, Glynase Pres Tabs®*
Insulina	(Tabela 36-3)
Metformina	*Glucophage®, Riomet®*
Miglitol	*Glyset®*
Nateglinida	Starlix®
Pioglitazona	Actos®
Pramlintida	*Symlin®*
Repaglinida	Prandin®
Rosiglitazona	Avandia®
Sitagliptina	Januvia®
Tolazamida	*Tolinase®*
Tolbutamida	*Orinase®*
Preparações combinadas	
Glipizida + metformina	*Metaglip®*
Gliburida + metformina	Glucovance®
Pioglitazona + glimepirida	*Duetact®*
Rosiglitazona + glimepirida	*Avandaryl®*
Rosiglitazona + metformina	Avandamet®
Sitagliptina + metformina	*Janumet®*
Agentes hiperglicêmicos	
Glucagon	—
Glicose	*Insta-Glucose®*

Nota da Revisão Científica: Os nomes em itálico só estão disponíveis nos EUA.

O uso de fármacos anti-hiperglicêmicos e/ou hábitos de alimentação irregulares podem acarretar hipoglicemia. Os sinais e sintomas de hipoglicemia branda são fome, fraqueza, taquicardia, palidez e sudorese. A taquicardia pode ser mascarada por bloqueadores β-adrenérgicos. Estes fármacos, especialmente os não seletivos, também tendem a piorar a hipoglicemia. Os sinais e sintomas de hipoglicemia moderada são incoerência, falta de cooperação, beligerância, ausência de julgamento e orientação deficiente. Na hipoglicemia severa, o paciente pode perder a consciência.

Indivíduos diabéticos são mais suscetíveis à infecção e podem necessitar de terapia antimicrobiana mais frequentemente. Usualmente, aconselha-se agendar consultas de pacientes diabéticos no período da manhã, pois são reduzidos os riscos de hipoglicemia induzida por estresse. Uma fonte de açúcar deve estar sempre à mão. Como os inibidores de α-glicosidase podem comprometer a partição de sucrose, pacientes que fazem uso destes fármacos devem receber glicose.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Asplin I, Galasko G, Larner J: Chiro-inositol deficiency and insulin resistance: a comparison of the chiro-inositol- and the myo-inositol-containing insulin mediators isolated from urine, hemodialysate, and muscle of control and type II diabetic subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:5924-5928, 1993.
2. Beck-Nielsen H, Hother-Nielsen O, Pedersen O: Mechanism of action of sulfonylureas with special reference to the extrapancreatic effect: an overview. *Diabetic Med* 5:613-620, 1988.
3. Dabelea D, Pettitt DJ, Jones KL, et al: Type 2 diabetes mellitus in minority children and adolescents: an emerging problem. *Endocrinol Metab Clin North Am* 28:709-729, 1999.
4. DeFronzo RA, Goodman AM: Efficacy of metformin in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. The Multicenter Metformin Study Group. *N Engl J Med* 333:541-549, 1995.
5. Ganda OP, Soeldner JS, Gleason RE, et al: Metabolic effects of glucose, mannose, galactose, and fructose in man. *J Clin Endocrinol Metab* 49:616-622, 1979.
6. Groop LC: Insulin resistance: the fundamental trigger of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 1(Suppl 1):S1-S7, 1999.
7. Heine RJ: Diabetes in the next century: challenges and opportunities. *Neth J Med* 55:265-270, 1999.
8. Huang LC, Fonteles MC, Houston DB, et al: Chiroinositol deficiency and insulin resistance, III: acute glycogenic and hypoglycemic effects of two inositol phosphoglycan insulin mediators in normal and streptozotocin-diabetic rats in vivo. *Endocrinology* 132:652-657, 1993.
9. Kawamori R, Morishima T, Kubota M, et al: Influence of oral sulfonylurea agents on hepatic glucose uptake. *Diabetes Res Clin Pract* 28:S109-S113, 1995.
10. Lawrence JM, Reckless JP: Pioglitazone. *Int J Clin Pract* 54:614-618, 2000.
11. Lawson WB, Zeidler A, Rubenstein A: Taste detection and preferences in diabetics and their relatives. *Psychosom Med* 41:219-227, 1979.
12. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, et al: The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 329:1456-1462, 1993.
13. O'Brien RM, Granner DK: Regulation of gene expression by insulin. *Physiol Rev* 76:1109-1161, 1996.
14. Olson AL, Pessin JE: Structure, function, and regulation of the mammalian facilitative glucose transporter gene family. *Annu Rev Nutr* 16:235-256, 1996.
15. O'Meara NM, Sturis J, Blackman JD, et al: Analytical problems in detecting rapid insulin secretory pulses in normal humans. *Am J Physiol* 264:E231-E238, 1993.
16. Onkamo P, Vaananen S, Karvonen M, et al: Worldwide increase in incidence of type I diabetes—the analysis of the data in published incidence trends. *Diabetologia* 42:1395-1403, 1999.
17. Pyke DA: Diabetes: the genetic connections. *Diabetologia* 17:333-343, 1979.
18. Schwartz AV, Sellmeyer DE: Effect of thiazolidinediones on skeletal health in women with type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf* 7:69-78, 2008.

BIBLIOGRAFIA

Aguilar-Bryan L, Nichols CG, Wechsler SW, et al: Cloning of the beta cell high-affinity sulfonylurea receptor: a regulator of insulin secretion, *Science* 268:423-426, 1995.

Bailey CJ: Biguanides and NIDDM, *Diabetes Care* 15:755-772, 1992.

Banting FG, Best CH, Collip JB, et al: Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus, *Can Med Assoc J* 12:141-146, 1922.
Bates SH, Jones RB, Bailey CJ: Insulin-like effect of pinitol, *Br J Pharmacol* 130:1944-1948, 2000.
Bolen S, Feldman L, Vassy J, et al: Systematic review: Comparative effectiveness and safety of oral medications for type 2 diabetes mellitus, *Ann Intern Med* 147:386-399, 2007.
Cohick WS, Clemmons DR: The insulin-like growth factors, *Ann Rev Physiol* 55:131-153, 1993.
Drugs for type 2 diabetes, *Med Lett Drugs Ther* 6:47-54, 2008.
Duronio V, Jacobs S: Comparison of insulin and IGF-I receptors. In Kahn CR, Harrison LC, editors: *Insulin receptors, part B. Clinical assessment, biological responses and comparison to the IGF-I receptor*, New York, 1988, Alan R Liss.
Fujimoto WY, Bergstrom RW, Boyko EJ, et al: Preventing diabetes—applying pathophysiological and epidemiological evidence, *Br J Nutr* 84:173-176, 2000.
Hirsch IB: Insulin analogues, *N Engl J Med* 352:174-183, 2005.
Kim JI, Kim JC, Kang MJ, et al: Effects of pinitol isolated from soybeans on glycaemic control and cardiovascular risk factors in Korean patients with type II diabetes mellitus: a randomized controlled study, *Eur J Clin Nutr* 59:456-458, 2005.
Kilgour E, Larner J, Romero G: The generation of inositolglycan mediators from rat liver plasma membranes: the role of guanine nucleotide binding proteins, *Biochem Biophys Res Comm* 186:1151-1157, 1992.
Larner J: Four questions times two: a dialogue on the mechanism of insulin action dedicated to Earl W. Sutherland, *Metabolism* 24:249-255, 1975.
Leibiger IB, Leibiger B, Berggren P-O: Insulin signaling in the pancreatic β-cell, *Ann Rev Nutr* 28:233-251, 2008.
McGuiness OP: Defective glucose homeostasis during infection, *Ann Rev Nutr* 25:9-35, 2005.
Martikkala V, Sundvall J: Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance, *N Engl J Med* 344:1343-1350, 2001.
Mertes G: Safety and efficacy of acarbose in the treatment of type 2 diabetes: data from a 5-year surveillance study, *Diabetes Res Clin Pract* 52:193-204, 2001.
Nathan DM: Prevention of long-term complications of non-insulin-dependent diabetes mellitus, *Clin Invest Med* 18:332-339, 1995.
Panten U, Burgfeld J, Goerke F, et al: Control of insulin secretion by sulfonylureas, meglitinide and diazoxide in relation to their binding to the sulfonylurea receptor in pancreatic islets, *Biochem Pharmacol* 38:1217-1229, 1989.
Partanen J, Niskanen L, Lehtinen J, et al: Natural history of peripheral neuropathy in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med* 333:89-94, 1995.
Philipson LH, Steiner DF: Pas de deux or more: the sulfonylurea receptor and K^+ channels, *Science* 268:372-373, 1995.
Pratley RE, Foley JE, Dunning BE: Rapid acting insulinotropic agents: restoration of early insulin secretion as a physiologic approach to improve glucose control, *Curr Pharm Des* 7:1375-1397, 2001.
Scheen AJ: Non-insulin-dependent diabetes mellitus in the elderly, *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 11:389-406, 1997.
Sels JP, Huijberts MS, Wolffenbuttel BH: Miglitol, a new alpha-glucosidase inhibitor, *Expert Opin Pharmacother* 1:149-156, 1999.
Stumvoll M, Nurjan N, Perriello G, et al: Metabolic effects of metformin in non-insulin-dependent diabetes mellitus, *N Engl J Med* 333:550-554, 1995.
Tchobroutsky G, Charitanski D, Blouquit Y, et al: Diabetic control in 102 insulin-treated out-patients, *Diabetologia* 18:447-452, 1980.
Van den Brande JL: A personal view on the early history of the insulin-like growth factors, *Horm Res* 51:149-175, 1999.
Visscher TL, Seidell JC: The public health impact of obesity, *Annu Rev Public Health* 22:355-375, 2001.
Yalow RS, Berson SA: Immunoassay of endogenous plasma insulin in man, *J Clin Invest* 39:1157-1175, 1960.

CAPÍTULO 37

*Hormônios Esteroides da Reprodução e do Desenvolvimento Sexual**

ANGELO J. MARIOTTI

O foco central da endocrinologia está nas moléculas especificamente regulatórias (p. ex., hormônios) que governam a reprodução, o crescimento e o desenvolvimento, a manutenção do ambiente interno e a produção, uso e armazenamento de energia. Como resultado destas demandas globais no organismo, as ações hormonais são complexas e diversas quanto à natureza. Um único hormônio pode desencadear resposta diferente em vários tecidos, ou certa variedade de hormônios pode ser necessária à produção de efeito único e particular em um grupo de tecidos. Os estrógenos podem atuar de modo independente para estimular o crescimento da glândula mamária (promoção de acúmulo de gordura, desenvolvimento de tecido conectivo e crescimento ductal), ainda que tenham que trabalhar em conjunto com outros hormônios (prolactina, progesterona, lactogênio placentário, glicocorticoides, tireoxina e ocitocina) na regulação da lactação. Apesar da natureza complexa e diversa dos hormônios, é possível estabelecer duas classes com base na estrutura química destes compostos: os hormônios derivados de peptídeo/aminoácido e os hormônios esteroides.

Os hormônios esteroides derivam do colesterol e consistem na combinação de três anéis com seis átomos de carbono cada um (fenantreno) e um anel com cinco átomos de carbono (ciclopentano), que formam um complexo sistema hidrogenado de anel ciclopentanoperidrofenantreno (Fig. 37-1). Os hormônios esteroides podem ser agrupados em três subconjuntos principais: hormônios corticosteroides (glicocorticoides e mineralocorticoides), hormônios esteroides reguladores de Ca^{2+} (vitamina D e seus metabólitos) e hormônios esteroides sexuais (estrógenos, andrógenos e progestinas).

Nos últimos 50 anos, houve melhora drástica de nossa percepção em relação às ações exercidas pelos hormônios esteroides sexuais na saúde e na doença. Embora não restem dúvidas sobre a importância desses hormônios na endocrinologia reprodutiva, tem havido acúmulo de evidências indicando que os hormônios desempenham papel bem mais amplo nos tecidos humanos. Acredita-se, atualmente, que os andrógenos, estrógenos e progestinas estão direta ou indiretamente envolvidos na regulação de diversos tecidos, como cérebro, coração, rins, pele, fígado e tecidos da cavidade oral. Há mais de 100 anos têm sido registrados os efeitos dos hormônios esteroides sexuais sobre o periodonto, estrutura única composta por dois tecidos fibrosos (gengiva e ligamento periodontal) e dois tecidos mineralizados (cemento e osso alveolar). O efeito dos hormônios sexuais esteroidais em cada tecido periodontal tem aumentado o interesse na definição das relações específicas existentes entre andrógenos, estrógenos e progestinas, bem como de seu papel na função normal e na doença no periodonto.

*O autor agradece ao Dr. William Warner pelas contribuições dadas a este capítulo.

Desde a identificação dos hormônios gonadais, no início do século XX, o uso destes agentes tem explodido. Atualmente, compostos esteroidais e não esteroidais com propriedades de hormônios esteroides sexuais são extensivamente utilizados na profilaxia ou tratamento de doenças e no controle de natalidade. Embora os odontologistas normalmente não prescrevam tais agentes, sua presença ubíqua na população requer compreensão cuidadosa acerca das ações e interações entre esteroides sexuais e outros agentes farmacológicos, bem como sobre o modo como afetam suas estruturas na cavidade oral.

ESTRUTURA E FUNÇÃO

Andrógenos

Os andrógenos (Fig. 37-2) derivam de um núcleo de hidrocarboneto tetracíclico contendo 19 átomos de carbono, conhecido como *androstano*. Um dos hormônios androgênicos mais potentes — a testosterona — é sintetizado pelas células de Leydig presentes nos testículos, células tecais ovarianas e córtex suprarrenal. No homem, a testosterona é o principal andrógeno plasmático, sendo reduzida a diidrotestosterona, o mediador da maioria das ações desse hormônio.[32] A conversão metabólica irreversível da testosterona em diidrotestosterona ocorre somente em tecidos que contêm a enzima 5α-redutase.[51] A testosterona (mas não a diidrotestosterona) também pode ser aromatizada a estradiol em inúmeros tecidos extragonadais (principalmente os tecidos adiposo e musculoesquelético), sendo esta uma via comum de produção de estrógenos no homem. Nas mulheres, o principal andrógeno plasmático é a androstenediona (androst-4-ene-3,17-diona), que pode ser secretada para a circulação sanguínea ou convertida tanto em testosterona como em estradiol no ovário.

A maioria dos andrógenos, ao ser secretada para a circulação sanguínea, é transportada até seus sítios de ação através de uma proteína transportadora secretada pelo fígado, denominada *globulina ligadora de hormônio sexual* (44% das ligações), além de albuminas séricas e outras proteínas (54% das ligações). Os andrógenos secretados para o plasma são também metabolizados a moléculas fisiologicamente enfraquecidas ou inativas (17-cetoesteroides ou compostos polares [dióis, tri óis e conjugados]) para serem eliminadas através dos rins ou do fígado.[20]

Os andrógenos podem ser administrados pelas vias oral, tópica ou por meio de injeções intramusculares (Tabela 37-1). A testosterona, geralmente, não é administrada por via entérica, pois seu extenso metabolismo hepático de primeira passagem reduz rapidamente suas concentrações plasmáticas. A biodisponibilidade dos andrógenos é aumentada por injeções intramusculares em veículo à base de óleo, através de aplicação transdérmica, ou por alquilação na posição C17, que reduz significativamente o metabolismo hepático e viabiliza sua administração oral.

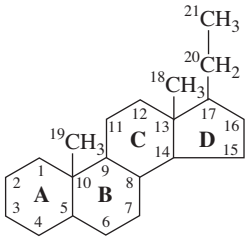


FIGURA **37-1** Estrutura em anel da pregnona e sistema de numeração para esteroides. A progesterona contém 21 átomos de carbono. Andrógenos, estrógenos e algumas progestinas não possuem átomos de carbono nas posições 20 e 21. O estradiol e os esteroides estrogênicos sintéticos possuem um anel aromático A, enquanto o átomo de carbono na posição 19 está ausente.

As atividades biológicas dos andrógenos manifestam-se em praticamente todos os tecidos do corpo. São funções importantes dos andrógenos: (1) diferenciação sexual masculina dos ductos de Wolff, da genitália externa e do cérebro ainda no interior do útero; (2) desenvolvimento do fenótipo masculino adulto, incluindo crescimento e manutenção dos órgãos sexuais masculinos acessórios e as ações anabólicas no músculo esquelético, ossos e cabelos; (3) favorecimento do comportamento sexual humano; e (4) regulação de processos metabólicos específicos no fígado, rins e glândulas salivares.[32]

Estrógenos

Os estrógenos (Fig. 37-3) — estrona, estradiol e estriol — são caracterizados pela presença de um anel aromático A, um grupo hidroxila na posição C3 e tanto grupos hidroxilas (C16 e C17) ou um grupo cetona (C17) no anel D. O estradiol é o mais potente dos estrógenos e é secretado pelos ovários, testículos, placenta e tecidos periféricos. A estrona é também secretada pelos ovários, contudo sua principal fonte em mulheres e homens é a conversão extragonadal da androstenediona que ocorre nos tecidos periféricos.[43] Nas mulheres em fase de pré-menopausa, o estrógeno fisiológico mais abundante é o estradiol; nos homens e nas mulheres em pós-menopausa, o estrógeno mais abundante é a estrona plasmática.[54] De modo semelhante a outros hormônios lipossolúveis, os estrógenos são transportados no sangue, principalmente acoplados a proteínas transportadoras; o estradiol encontrado no plasma liga-se tanto à albumina (60%), como à globulina ligadora de hormônio sexual (38%), restando como forma livre apenas 2% da quantidade total de hormônio.[53] O estradiol e a estrona são metabolizados principalmente a estriol, o principal estrógeno detectado na urina.

Os estrógenos podem ser administrados pelas vias oral, tópica ou através de injeções intramusculares (Tabela 37-2). Embora o estradiol esteja disponível para administração entérica, esta via, geralmente, não é utilizada porque as concentrações permanecem baixas na circulação sanguínea, devido ao amplo metabolismo hepático.[10] A meia-vida dos compostos estrogênicos pode ser prolongada por meio da realização de substituições sintéticas nos anéis C e D (Fig. 37-3). A meia-vida do estradiol é de poucos minutos, enquanto a meia-vida do etinilestradiol (substituição do etinil na posição C17) pode ser maior que 13 horas. Compostos não esteroidais podem igualmente apresentar atividade estrogênica; alguns exemplos destes compostos são dietilestilbestrol, flavonas, isoflavonas e certos pesticidas (p. ex., p,p'-DDT) e agentes plastificantes (p. ex., bisfenol A).

As atividades biológicas dos estrógenos nas mulheres incluem: (1) desenvolvimento, crescimento e manutenção das características sexuais secundárias; (2) crescimento uterino; (3) liberação pulsátil do hormônio luteinizante a partir da hipófise; (4) espessamento da mucosa vaginal; e (5) desenvolvimento ductal das mamas. Nos homens, o significado fisiológico dos estrógenos é ainda vastamente desconhecido, porém pode estar envolvido na regulação dos níveis plasmáticos de andrógenos e estrógenos e do comportamento sexual.

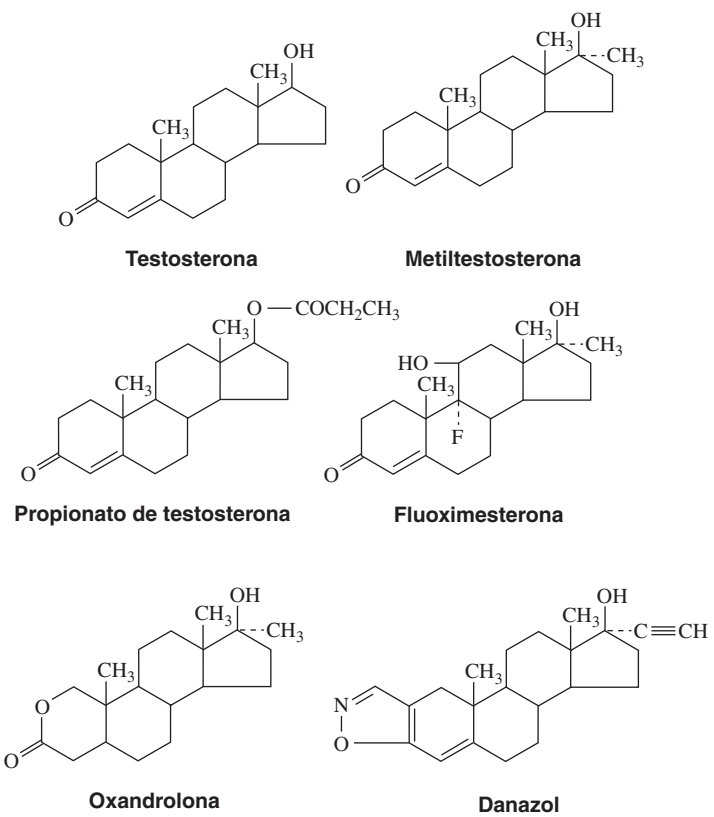


FIGURA **37-2** Fórmulas estruturais da testosterona e de outros andrógenos.

TABELA **37-1**

Fármacos Anabólicos-Androgênicos

NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	INDICAÇÕES	DOSE	VÁRIOS
Danazol	Danocrine®	Endometriose, doença mamária fibrocística, angioedema hereditário	Oral; 800 mg/dia	Suprime o eixo hipofisário-ovariano; andrógeno fraco
Fluoximesterona	Halosterin®	Atraso da puberdade em meninos, hipogonadismo, câncer de mama	Oral; 10-40 mg/dia, dependendo da indicação	Andrógenos metilados são mais propensos para causar icterícia
Metiltestosterona	Android®, Testred®, Virilon®	Atraso da puberdade em meninos, hipogonadismo, câncer de mama	Oral; 5-200 mg/dia, dependendo da indicação	Andrógenos metilados são mais propensos para causar icterícia
Oxandrolona	Oxandrin®	Processos catabólicos ou depletores teciduais	Oral; 2,5-20 mg/dia, dependendo da indicação	Andrógenos metilados são mais propensos para causar icterícia
Propionato de testosterona	Testex®	Líquen esclerosante, microcefalia	Injeção ou tópico (pomada)	Formas em éster de testosterona apresentam ação mais prolongada

TABELA **37-2**

Fármacos Estrogênicos

NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	INDICAÇÕES	DOSE	VÁRIOS
Dietilestilbestrol	Stilphostrol®	Carcinoma prostático	Oral; 1 mg/dia	Indisponível nos EUA; disponível no Canadá
Etinilestradiol	Estinyl®	Carcinoma prostático; sintomas vasomotores da menopausa; deficiência de estrógeno a partir de cirurgia, insuficiência ovariana ou hipogonadismo; contracepção	Oral; 0,02-0,15 mg/dia, dependendo da indicação	Usado em combinação com progestinas em contraceptivos orais
Estrógenos conjugados	Premarin® (disponível no Brasil)	Sintomas da menopausa, prevenção da perda óssea pós-menopausa, vaginite atrófica, hipoestrogenismo	Oral; 0,3-1,25 mg/dia (mais em determinadas circunstâncias); intravenosa ou intramuscular (no desequilíbrio hormonal), até 50 mg/dia; creme vaginal, 0,5-2 g/dia	

Progestinas

As progestinas (Fig. 37-4), ou esteroides que possuem atividade progestacional, derivam de um hidrocarboneto esteroidal saturado composto por 21 átomos de carbono, conhecido como *pregnano*. O principal hormônio progestacional secretado na circulação sanguínea é a progesterona, que é sintetizada e secretada pelo corpo lúteo, placenta e córtex da suprarrenal. Como ocorre com os andrógenos, a maior parte da progesterona é transportada no sangue unida a proteínas plasmáticas; entretanto, nos seres humanos, a progesterona liga-se de forma inespecífica principalmente às proteínas globulina e albumina. O destino da progesterona plasmática depende do metabolismo hepático, extra-hepático e extrassuprarrenal. A 5-α-diidroprogesterona e a desoxicorticosterona são os metabólitos ativos mais prováveis da progesterona. A inativação metabólica da progesterona a pregnanodiol ocorre no fígado.

As progestinas podem ser administradas pelas vias oral, tópica ou por meio de injeções intramusculares (Tabela 37-3). A progesterona é disponibilizada para administração entérica; contudo, geralmente, não se usa esta via de aplicação em virtude da baixa concentração na circulação sanguínea, decorrente do intenso metabolismo hepático de primeira passagem. A biodisponibilidade das progestinas pode ser prolongada através de injeções intramusculares em óleo, supositórios vaginais ou por meio da substituição de etinil ou de outros grupos na posição C17, que resultam em significativa redução do metabolismo hepático.

As atividades biológicas das progestinas são observadas principalmente durante a fase lútea do ciclo menstrual e na gravidez. A progesterona faz-se necessária ao desenvolvimento glandular endometrial antes da nidação, desenvolvimento dos lóbulos e alvéolos mamários e manutenção da gravidez (p. ex., função da glândula endometrial, diminuição da excitabilidade do miométrio e possíveis efeitos sobre o sistema imunológico para amenizar a rejeição do feto em desenvolvimento). A progesterona diminui também a secreção hepática de lipoproteínas de densidades muito baixa e elevada, reduz a ação da insulina, estimula o centro respiratório hipotalâmico, eleva a temperatura corpórea no núcleo basal durante a ovulação e aumenta a eliminação renal de Na^+.

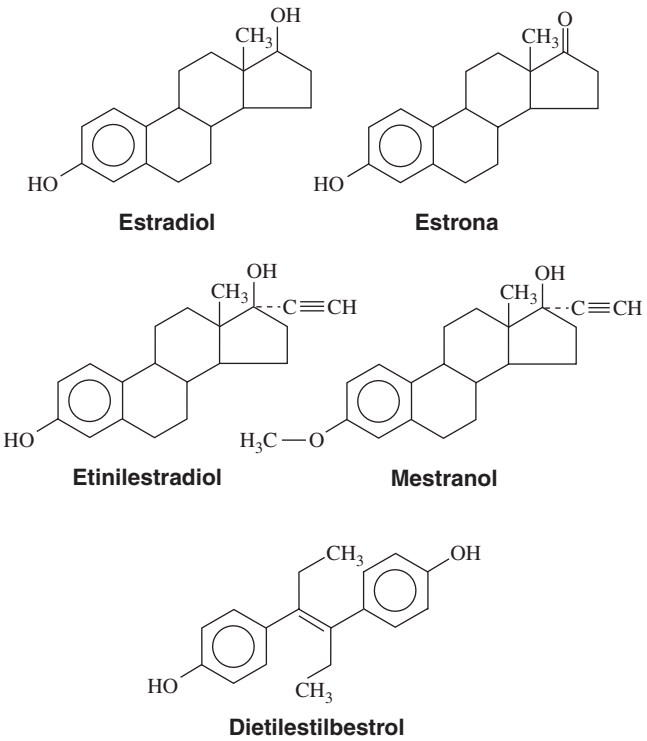


FIGURA **37-3** Fórmulas estruturais do estradiol e de outros estrógenos.

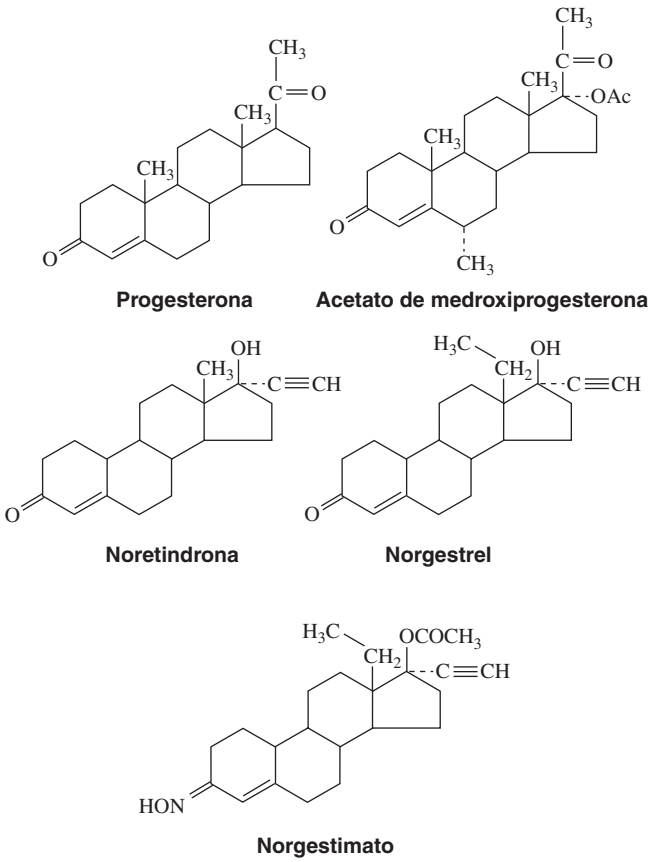


FIGURA **37-4** Fórmulas estruturais da progesterona e das progestinas.

MECANISMO DE AÇÃO

A concentração dos hormônios sexuais é extremamente baixa na circulação sanguínea (na faixa de fento a nanomolares), mesmo sendo suficiente para promover a regulação da diferenciação e do crescimento em determinados tecidos localizados em pontos distantes do sítio de secreção. As ações dos hormônios esteroides sexuais tornam-se ainda mais intrigantes diante da dependência dos diversos efeitos biológicos destes hormônios em relação às diferenças nominais existentes entre moléculas relativamente pequenas (peso molecular aproximado de 300 Da). A testosterona, que é capaz de promover poderosos efeitos virilizantes, difere do estradiol em um único átomo de carbono e em quatro átomos de hidrogênio (o estradiol, assim como os demais estrógenos, é aromático). Tais diferenças na estrutura molecular dos hormônios esteroides promovem alterações na atividade biológica. A especificidade da resposta hormonal depende também da presença de proteínas ou receptores intracelulares, os quais realizam o reconhecimento específico e a ligação seletiva ao hormônio, e atuam em conjunto com o hormônio ligante na regulação da expressão genética.

A hipótese atualmente em voga sobre a ação dos hormônios esteroides sexuais[2] começa pela entrada dos mesmos na circulação sanguínea, onde estes circulam principalmente sob a forma ligada a proteínas plasmáticas (aproximadamente 98%). Uma vez na circulação, os hormônios que permanecem livres podem entrar na célula por difusão e ligar-se aos receptores intracelulares. Estes são grandes proteínas localizadas no núcleo celular. Ao ligar-se ao receptor, o hormônio esteroide altera a configuração do mesmo

TABELA **37-3**

Progestinas

NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	INDICAÇÕES	DOSE	VÁRIOS
Acetato de medroxiprogesterona	Provera®, Depo-Provera® (disponíveis no Brasil)	Sangramento uterino disfuncional, carcinoma endometrial, contracepção	Oral e injetável (IM); 5-20 mg/dia por via oral, ou 150 mg por via IM, durante 3 meses, até 400 mg por via IM mensalmente, dependendo da indicação	
Noretindrona	Aygestin®, Micronor® (disponível no Brasil), Nor-QD®	Sangramento uterino disfuncional, carcinoma endometrial, contracepção	Oral; variável, dependendo da indicação	Para contracepção, 0,035 mg/dia
Norgestrel	Ovrette®	Contracepção	Oral; 0,075 mg/dia	

IM, Intramuscular.

para a forma ativa e, então, o complexo hormônio esteroide-receptor ativo liga-se a sítios nucleares específicos com alta afinidade (p. ex., sequências discretas de DNA, matriz nuclear, proteínas não histonas, membrana nuclear). Quando o complexo hormônio esteroide-receptor está ligado aos elementos regulatórios nucleares, geralmente um coativador é recrutado para a região do promotor, permitindo a ativação genética e a transcrição do RNA mensageiro. Após a interação nuclear, o complexo hormônio-receptor é dissociado em receptor livre e hormônio esteroide. Acredita-se que o receptor dissociado esteja em sua configuração inativa e que requeira a conversão para uma forma novamente capaz de ligar-se a esteroides, enquanto o hormônio esteroide é metabolizado e eliminado da célula.

Embora a regulação da transcrição genética por complexos hormônio-receptor no núcleo pareça ser a principal ação biológica dos hormônios esteroides sexuais, estas moléculas também apresentam outros comportamentos que diferem das ações nos receptores nucleares. Andrógenos, estrógenos e progestinas exercem efeitos ao nível da membrana e podem influenciar a produção de sistemas de mensageiros secundários, afetando a neurotransmissão, o transporte de íons de Ca^{2+} para dentro das células e a concentração intracelular de poliaminas.[28]

Estrutura do Receptor de Hormônio Esteroide

Os receptores de hormônios esteroides iniciam ampla gama de respostas bastante semelhantes entre si, não apenas quanto ao mecanismo de ação, mas em termos de estrutura.[9,22] De modo geral, os receptores de hormônios esteroides são constituídos de duas subunidades proteicas assimétricas com longas proporções axiais (10:101). Estas subunidades, que formam tanto dímeros como tetrâmeros sob baixas forças iônicas, apresentam pesos moleculares variáveis (80 a 100 KDa). Como membro de uma classe de proteínas reguladoras, os diferentes receptores de hormônios esteroides apresentam elevado grau de homologia. Cada proteína pode ser dividida em seis partes, as quais são denominadas regiões *A* até *F*.[32]

As regiões A/B, localizadas na porção N-aminoterminal, apresentam tamanho extremamente variável (de 50 até >500 aminoácidos) e exibem similaridades negligenciáveis quanto à composição de aminoácidos entre os diferentes receptores. A região C, localizada entre as terminações N e C, é uma área notavelmente conservada que contém o domínio de ligação ao DNA. A região D hidrofílica não é conservada em termos de comprimento e sequência, mas pode servir de articulação entre os domínios de ligação ao hormônio e ao DNA. As regiões E/F, localizadas na terminação C, apresentam tamanhos semelhantes (250-300 aminoácidos) e grau moderado de homologia entre os diferentes receptores protéicos de esteroides, além de conterem o domínio de ligação ao hormônio. As áreas localizadas nas terminações N e C são responsáveis pela ativação transcricional do DNA.[13,23]

A partir destas seis regiões, são encontrados dois domínios de ligação importantes para receptores de hormônios esteroides. Em um destes domínios, a ativação funcional do receptor depende de um sítio de ligação de alta afinidade distinto que é específico para determinado hormônio. Este domínio de ligação de hormônio esteroide corresponde a uma ampla região localizada próximo à terminação C. O outro domínio de ligação ao receptor reconhece sítios específicos no DNA. Este domínio de ligação ao DNA do receptor de esteroide é uma área altamente conservada que contém quatro resíduos de cisteína dispostos em arranjo tetraédrico ao redor de um íon zinco, formando uma estrutura digitiforme.[30] Quando o receptor é ativado, o complexo receptor-esteroide liga-se a um sítio específico no DNA que é denominado *elemento responsivo ao esteroide*. Os elementos responsivos a esteroides são únicos em cada receptor, porém compartilham nucleotídeos característicos.

USOS TERAPÊUTICOS

Andrógenos

A indicação menos controversa e mais importante da terapia com andrógenos é o tratamento da deficiência de testosterona em indivíduos adolescentes e adultos, ambos do sexo masculino. Preparações de testosterona transdérmica têm sido utilizadas para mimetizar níveis séricos normais de testosterona em meninos deficientes desse hormônio, para desenvolvimento de genitália e características sexuais secundárias normais, bem como para virilização normal de homens com hipogonadismo. Outras aplicações menos comuns e mais controversas dos andrógenos incluem o uso na senescência masculina, hipogonadismo feminino, aumento do desempenho atlético, contracepção masculina, estados catabólicos e de desgaste, edema angioneurótico e discrasias sanguíneas.

Estrógenos

Os dois motivos principais que justificam a prescrição de estrógenos são a prevenção da concepção e a redução de sequelas associadas ao declínio dos níveis hormonais na pós-menopausa. Os contraceptivos orais estão entre os medicamentos mais amplamente utilizados no mundo e, frequentemente, consistem na combinação de estrógenos e progestinas (Tabela 37-4). Combinações contraceptivas orais afetam essencialmente a concepção ao suprimirem o surto de hormônio luteinizante, e, consequentemente, impedindo que ocorra a ovulação (Fig. 37-5).[24] O componente estrógeno das combinações contraceptivas orais usualmente contém etinilestradiol ou mestranol. Nestas preparações, o conteúdo de estrógeno varia entre 20 e 50 μg; pílulas contendo menos de 35 μg geralmente constituem contraceptivos de doses baixas.

Combinações contraceptivas orais incluem preparações mono-, bi- ou trifásicas. As preparações monofásicas preservam dose fixa de estrógeno e progesterona durante o período de 21 dias; os contraceptivos bifásicos mantêm dose fixa de estrógeno, mas aumentam a dose de progestina ao longo do mesmo período de 21 dias; as preparações trifásicas podem apresentar doses variáveis de estrógenos e progestina no período de 21 dias. Em cada caso, o regime de tratamento de 21 dias é acompanhado de intervalo de 7 dias sem nenhum fármaco ou com a administração de placebo. Os contraceptivos orais bi e trifásicos foram projetados com o intuito de promover maior aproximação entre as proporções de estrógeno e progesterona durante o ciclo menstrual. A progestina existente nos contraceptivos orais também protege o endométrio uterino contra a ação proliferativa do estrógeno. A inclusão de progestina reduz o risco de câncer endometrial. A modificação destes esquemas consiste na aplicação de um tratamento com o fármaco (monofásico) por período de 24 dias, seguido da administração de placebo por 4 dias.

Recentemente, foram introduzidas dosagens de contraceptivos contínuas e de ciclo estendido, sendo administrada a combinação de etinilestradiol com progestina, usualmente levonorgestrel. Preparações de ciclo estendido envolvem tratamento com o fármaco durante 84 dias, seguido de período de 7 dias livre de pílulas ou com aplicação de placebo (Tabela 37-4). Uma das vantagens proporcionadas pelas preparações de ciclo estendido consiste na redução da ocorrência de menstruação a 4 vezes por ano, na maioria dos casos. A dosagem contínua, por outro lado, não conta com período isento de fármaco. Neste caso, o efeito adverso que tem sido relatado são as hemorragias. Os contraceptivos também podem ser administrados por via transdérmica ou vaginal (Tabela 37-4). Estas vias de administração oferecem a vantagem de reduzir a exposição hepática aos hormônios. Os estrógenos, devido a efeitos que exercem no fígado, aumentam os níveis de certos fatores de coagulação e de substratos de renina, aumentando o risco de tromboembolismo e hipertensão.

Outro importante uso dos estrógenos tem sido na prevenção de fraturas em vértebras e ossos longos decorrentes de osteoporose, em mulheres pós-menopausa. A osteoporose caracteriza-se pela redução da massa óssea e pela deterioração da microarquitetura dos ossos corticais e trabeculares, representando importante problema de saúde pública entre mulheres idosas. Nos Estados Unidos, uma em cada três mulheres pós-menopáusicas é afetada pela osteoporose; ao redor dos 90 anos de idade, uma em cada duas mulheres e um em cada seis homens são propensos a apresentar fraturas decorrentes de osteoporose. Considerando o número total de idosos afetados, 12-20% morrem em decorrência de complicações associadas à fratura, tornando a osteoporose a 20ª maior causa de morte nos Estados Unidos.[34] As estimativas apontam que foram necessários gastos superiores a 19 bilhões de

TABELA **37-4**

Exemplos de Agentes Contraceptivos

NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	ESTRÓGENO	PROGRESTINA
Ovcon-35® (monofásico), Ortho-Novum 10/11® (bifásico), Necon 7/7/7® (trifásico), Loestrin 24Fe®* (monofásico)	Etinilestradiol	Noretindrona
Norinyl 1/50® (monofásico), Ortho-Novum 1/50® (monofásico)	Mestranol	Noretindrona
Ortho-Cyclen® (monofásico), Ortho Tri-Cyclen® (trifásico)	Etinilestradiol	Norgestimato
Lo/Ovral® (monofásico), Cryselle® (monofásico)	Etinilestradiol	Norgestrel
Yaz®* (monofásico), Yasmin® (disponível no Brasil — monofásico)	Etinilestradiol	Drospirenona
Seasonale® (84-dia de terapia, ciclo estendido), Seasonique® (84-dias de terapia, ciclo estendido)	Etinilestradiol	Levonorgestrel
Lybrel®†	Etinilestradiol	Levonorgestrel
Mocronor®†	—	Noretindrona
Depo-Provera®	—	Acetato de medroxiprogesterona
Implanon® (implante)	—	Etonogestrel
Ortho Evra® (transdermal)	Etinilestradiol	Norelgestromina
NuvaRing® (transvaginal)	Etinilestradiol	Etonogestrel
Plan B® (emergência)‡	—	Levonorgestrel
Preven® (emergência)‡	Etinilestradiol	Levonorgestrel

*Formulação de 24 dias seguida de 4 dias de comprimidos inertes.
†Terapia contínua, sem período com placebo ou livre de compridos.
‡Preparação pós-coito; emergencial.

dólares para o tratamento de 2 milhões de americanos portadores de fraturas decorrentes de osteoporose e de suas sequelas. Estimou-se ainda que os custos necessários ao controle da osteoporose deverão chegar a aproximadamente 25,3 bilhões de dólares até 2025.[33] Visto que a população de idosos continua a crescer, a incidência de osteoporose e suas complicações certamente também aumentará.[14,17,34]

Com o objetivo de reduzir a incidência de osteoporose, e havendo indicação de agonistas de receptor de estrógenos, o tratamento com um estrógeno tradicional ou com raloxifeno (veja posteriormente) combinado ao exercício e dieta apropriada deve ter início antes que haja perda óssea significativa (Tabela 37-5). Os estrógenos podem prevenir futuras perdas ósseas, mas não podem restaurar o osso perdido; os benefícios da terapia de reposição de estrógenos requerem uso contínuo do fármaco. A terapia de reposição de estrógenos também tem sido efetiva no tratamento dos sintomas vasomotores associados à menopausa (p. ex., surtos de calor, parestesia, hiperidrose) e atrofia urogenital pós-menopausa. Estrógenos administrados por via oral ou localmente são úteis na prevenção de sintomas (p. ex., prurido vulvar, incontinência urinária, disúria, dispareunia) associados ao estreitamento do revestimento epitelial da vagina ou da bexiga. Assim como ocorre com os contraceptivos orais, a adição de progestina à terapia pós-menopausa confere proteção contra o câncer de endométrio.

Além do uso dos estrógenos para mulheres em pós-menopausa, o tratamento à base de estrógenos tem sido bem-sucedido entre adolescentes, nos casos em que os ovários não se desenvolveram e a fase de puberdade não ocorreu.[1] O tratamento com estrógenos promove crescimento normal das estruturas genitais e das mamas, além de auxiliar o crescimento ósseo.

Progestinas

De modo semelhante aos estrógenos, as progestinas podem ser empregadas isoladamente ou a eles combinadas para promoção de

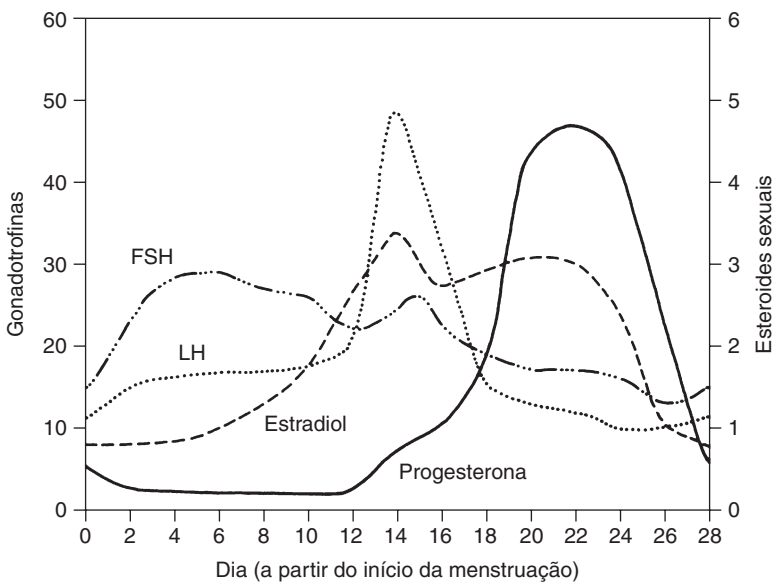


FIGURA **37-5** Alterações hormonais durante o ciclo menstrual normal. Gonadotrofinas, hormônio foliculoestimulante (*FSH*) e hormônio luteinizante (*LH*) são medidas em mU/mL; os esteroides sexuais, estradiol e progesterona são assinalados em unidades (1 unidade = 100 pg de estradiol/mL e 2 ng de progesterona/mL). Combinações contraceptivas orais impedem a ovulação através da inibição da secreção de LH (e FSH), resultando na ausência do pico de LH no meio do ciclo.

efeitos contraceptivos, sendo também utilizadas em combinações para reposição hormonal de mulheres em fase de pós-menopausa (Tabela 37-5). A dose do componente progestina em combinações contraceptivas orais é mais variável devido às diferenças relativas à potência da progestina utilizada. Na maioria das preparações, o conteúdo de progestina varia de 0,1 a 1 mg. As progestinas comumente utilizadas em contraceptivos orais incluem noretindrona e levonorgestrel. Uma única progestina — a drospirenona — atualmente é usada em duas preparações contraceptivas orais (Tabela 37-5). A drospirenona é também fármaco antiandrógeno e antimineralocorticoide. Mostrou-se que a drospirenona reduz a pressão sanguínea, o hirsutismo, a acne e a tensão pré-menstrual, o que faz com que anticoncepcionais que a incluam sejam mais vantajosos a muitos pacientes. Não se deve, contudo, usá-la concomitantemente com outros fármacos que tendem a aumentar a concentração plasmática de K^+, ou em pacientes que apresentam insuficiência renal, pois há risco de desenvolvimento de hipercalemia.

Também estão disponíveis contraceptivos exclusivamente à base de progestina, cuja administração pode ser diária e por via oral. Preparações contraceptivas contendo exclusivamente progestina, com ação de longa duração (3 meses a 3 anos) também estão disponíveis sob a forma de implantes subdérmicos (etonogestrel) ou para serem administradas através de injeções intramusculares (acetato de medroxiprogesterona). As progestinas são igualmente úteis em alterações com sangramento uterino, em casos de infertilidade (suporte na fase lútea) e no parto prematuro, além do uso como teste diagnóstico para secreção de estrógenos e responsividade endometrial.

EFEITOS ADVERSOS

Andrógenos

Nos homens, os principais efeitos adversos de doses farmacológicas de andrógenos incluem irritação da bexiga, dor mamária, ginecomastia e priapismo. Nas mulheres, pode haver amenorreia ou oligomenorreia e virilismo (p. ex., acne, diminuição do tamanho das mamas, hirsutismo, ampliação dos genitais, calvície com padrão masculino, rouquidão, voz de tom mais grave). Crianças em fase pré-puberdade comumente apresentam virilismo como reação adversa ao uso de andrógenos, sendo também possível haver interrupção do crescimento linear, pois os andrógenos promovem o fechamento precoce das epífises. É raro, tanto em homens como em mulheres, haver desenvolvimento de necrose hepática. Tumores hepatocelulares, contudo, podem surgir em indivíduos que fazem uso de andrógenos 17α-alquilados por período prolongado ou em doses elevadas.[5]

Estrógenos e Progestinas

Os aspectos mais preocupantes acerca dos efeitos adversos associados aos estrógenos envolvem alterações tromboembólicas, neoplasias e hipertensão. O uso de preparações que contenham apenas estrógenos pode aumentar significativamente a incidência de câncer endometrial[42] em mulheres pós-menopausa, contudo o risco torna-se menor se doses baixas de estrógenos forem combinadas à progestina.[38] A associação entre estrógenos, progestinas e câncer de mama é mais controversa. Análises de estudos epidemiológicos sugerem que a incidência de câncer de mama aumenta cerca de 25% em mulheres que recebem combinações de contraceptivos orais.[18] Em mulheres pré-menopáusicas mais velhas, é maior o risco de desenvolvimento de câncer de mama com o uso de contraceptivos orais, provavelmente em decorrência do maior número de outros efeitos danosos à saúde.[18] A incidência de câncer de mama em um período de 10 anos após a interrupção do contraceptivo oral não difere da incidência observada entre mulheres que jamais utilizaram tais agentes.[18]

Outras consequências adversas associadas à terapia com estrógenos incluem risco maior de alterações tromboembólicas[15] e acidente vascular cerebral. Finalmente, a terapia com estrógenos também foi implicada na elevação das taxas de incidência de doença da vesícula biliar, náusea, vômitos, sensibilidade mamária, edema, enxaqueca e endometriose. Evidências mais recentes indicam exis-

TABELA **37-5**

Comparação de Fármacos Utilizados no Tratamento da Osteoporose Pós-menopausa

PREPARAÇÕES E COMPONENTES	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	COMENTÁRIOS
Combinações orais		Os estrógenos tradicionais protegem os ossos e reduzem os surtos de calor, porém aumentam o risco de tromboembolismo e câncer de mama. O componente progestina protege contra o câncer endometrial
Estradiol/norgestimato	Prefest® (disponível no Brasil)	
Estradiol/noretindrona	Femhrt®, Activella®	
Estrógenos equinos conjugados/ medroxiprogesterona	Prempro®, Premphase®	
Estradiol/drospirenona	Angeliq®	A drospirenona reduz a pressão sanguínea, mas aumenta o risco de hipercalemia em pacientes com insuficiência renal, ou em pacientes que estejam recebendo outros fármacos capazes de aumentar a concentração plasmática de K^+
MSRE		
Raloxifeno	Evista®	Protege os ossos, reduz o risco de câncer de mama, apresenta muito pouco efeito sobre o útero, contudo aumenta o risco de tromboembolismo e não evita os surtos de calor
Transdermal		A administração transdérmica reduz os efeitos do estradiol sobre o fígado
Estradiol	Alora®, Climara®, Divigel®, Elistrin®, Estraderm® (disponível no Brasil), Evamist® (spray), Menostar®, Vivelle®	
Estradiol/noretindrona	Combi-Patch®	
Estradiol/levonorgestrel	Climara Pro®	

MSRE, modulador seletivo do receptor de estrógeno.

tência de pequeno, porém significativo, risco cardiovascular com a terapia de reposição de pelo menos um hormônio pós-menopáusico, sendo que isto tem levado a maiores restrições para a recomendação desta terapia.[52] Os riscos oferecidos pela terapia de reposição hormonal sobrepujam seus efeitos benéficos.[52] Tais riscos incluem doença cardiovascular, câncer de mama e demência, que, em muitas mulheres, são bem mais preponderantes que a redução da perda de massa óssea ou o alívio dos sintomas de pós-menopausa. Estas descobertas provavelmente devem modificar as estratégias usadas no tratamento de muitas mulheres pós-menopáusicas. As opções disponíveis consistem na inclusão de outros fármacos para reduzir a osteoporose, além da diminuição da dose de hormônios sexuais utilizados para esta faixa etária.

Contraceptivos Orais e Periodonto

Numerosos estudos clínicos desde o final da década de 1960 até o início dos anos 1980 apresentam registros de alterações gengivais que se desenvolveram como resultado do uso de agentes contraceptivos orais. Vários relatos de caso descreveram o aumento gengival induzido pelo uso de contraceptivos orais em mulheres saudáveis, sem história de hiperplasia gengival.[16,26] Em todos os casos, o alargamento gengival foi revertido com a interrupção do uso do contraceptivo oral, ou com redução da dose empregada. Outros estudos clínicos mostraram que estes fármacos induzem doenças gengivais[8,35] que poderiam levar, como resultado final, à perda da fixação periodontal.[19] Desde a década de 1970, tem-se tornado evidente que muitos dos efeitos adversos desencadeados pelos contraceptivos orais são dose-dependentes. Esta constatação levou ao desenvolvimento das atuais formulações de contraceptivos orais com baixas dosagens. Em estudo clínico prospectivo longitudinal, as mulheres em uso de doses baixas de contraceptivos orais mostraram não possuir maior risco para o desenvolvimento de doença gengival que aquelas que não usavam tais fármacos.[39] Dados obtidos a partir de estudo transversal do National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES; Análise da Avaliação Nacional de Saúde e Nutrição) I e do NHANES III não mostraram nenhuma associação entre as baixas doses de contraceptivos atualmente usadas e a incidência aumentada de doença gengival.[47] Tais estudos sustentam a premissa de que as baixas doses de contraceptivos orais atualmente em uso exercem pouco ou nenhum efeito sobre o estado inflamatório gengival das mulheres que recebem esses fármacos.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Andrógenos

Os efeitos de anticoagulantes, fármacos antidiabéticos, insulina e ciclosporina são intensificados pela ação dos andrógenos. Medicamentos hepatotóxicos representam risco aumentado ao uso de agentes andrógenos. O odontologista deve ser cauteloso ao prescrever corticosteroides, pois o uso concomitante de andrógenos e corticosteroides pode aumentar o edema e exacerbar moléstias cardíacas ou hepáticas preexistentes.

Estrógenos

Os estrógenos podem intensificar o efeito dos corticosteroides. Rifampicina, barbitúricos, carbamazepina, fenitoína e topiramato tendem, todos, a diminuir os efeitos dos estrógenos, pois os primeiros induzem o metabolismo hepático dos estrógenos. A administração de corticosteroides talvez tenha que ser ajustada em pacientes que recebem estrógenos, pois estes podem aumentar tanto os efeitos terapêuticos como a toxicidade dos corticosteroides.

Progestinas

Medicamentos indutores de enzimas hepáticas (veja em seções anteriores) diminuem o efeito das progestinas.

Contraceptivos Orais e Antibióticos

Inúmeras observações anedóticas sugeriram que a eficácia dos contraceptivos orais pode ser reduzida por antibióticos, como rifampicina, penicilinas, tetraciclinas e metronidazol. O mecanismo pelo qual este efeito se dá está estabelecido para a rifampicina, e consiste na indução de enzimas hepáticas que metabolizam esteroides. Para os demais antibióticos, foi sugerido que estes podem aumentar a eliminação urinária e fecal dos contraceptivos orais, diminuir a circulação êntero-hepática ou a absorção intestinal destes fármacos, ou antagonizar receptores tanto de estrógenos como de progesterona.[40] Alterações na flora intestinal levando ao aumento da eliminação fecal têm sido propostas como mecanismos prováveis. A redução do número de bactérias produtoras de β-glucuronidase pode acarretar diminuição da regeneração de estrógenos metabolizados no intestino.

Atualmente, falta triagem clínica prospectiva e ampla que permita determinar se há interação significativa entre antibióticos (exceto rifampicina) e contraceptivos orais. O American Medical Association Council on Scientific Affairs (Conselho sobre Assuntos Científicos da Associação Médica Americana) fez uma revisão da literatura disponível e concluiu que as mulheres submetem-se a risco significativo de ineficácia dos contraceptivos orais quando usam rifampicina concomitantemente; o risco oferecido por outros antibióticos, contudo, é baixo.[6] Em todos os casos, a administração de antibióticos a pacientes que fazem uso de contraceptivos orais deve ser discutida quanto à possibilidade de interação entre os fármacos, aconselhamento sobre métodos não hormonais de controle da gravidez e delineamento de regimes de tratamento que sejam adequados do ponto de vista médico, levando-se em consideração os aspectos pessoais.

HORMÔNIOS ANTAGONISTAS E AGONISTAS PARCIAIS

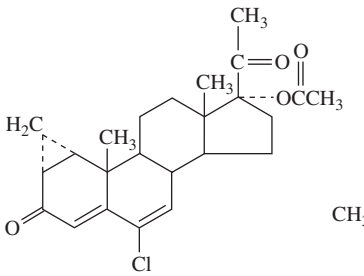
Andrógenos

Os agentes que bloqueiam o efeito dos andrógenos (Fig. 37-6) podem ser classificados em três grupos principais: inibidores da síntese de testosterona, antagonistas de receptor de andrógeno e inibidores de 5α-redutase (Tabela 37-6). Além disso, ocasionalmente são empregados análogos do hormônio secretor de gonadotrofina no tratamento dos cânceres de mama e de próstata, que também são administrados com um inibidor da síntese de estrógenos ou andrógenos. Embora tenha sido demonstrado que o cetoconazol, fármaco antifúngico, bloqueia a síntese de testosterona, sua ação inibidora dos efeitos e da hepatotoxicidade do cortisol contraindica seu uso intencional na inibição da síntese de andrógenos. A espironolactona e o acetato de ciproterona são antagonistas fracos do receptor de andrógenos que podem ser utilizados no tratamento do hirsutismo. Flutamida, bicalutamida e nilutamida são bloqueadores do receptor de andrógenos e são utilizados no tratamento do câncer de próstata. A finasterida é inibidora de isozima tipo 2 da 5α-redutase. A dutasterida é inibidora de isozimas tipos 1 e 2 da 5α-redutase. Inibidores de 5α-redutase têm sido desenvolvidos para o tratamento da hipertrofia prostática benigna. Adicionalmente, a finasterida é empregada no tratamento da alopecia androgenética.

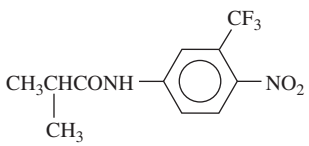
Estrógenos

Os agentes que modulam a atividade de estrógenos (Fig. 37-7) são classificados em três categorias principais: moduladores seletivos do receptor de estrógenos (MSREs), antagonistas puros de receptor de estrógenos e inibidores da síntese de estrógeno (Tabela 37-6). Os MSREs também são referidos como *agonistas parciais de receptor de estrógenos*. O objetivo pretendido com o uso de MSREs é proporcionar atividade agonista nos tecidos onde a ação dos estrógenos é desejada, e atividade antagonista ou nula nos tecidos onde a ação dos estrógenos pode ser prejudicial. A modulação seletiva da atividade estrogênica nos tecidos é possibilitada pela localização de dois receptores de estrógenos (α e β) distintos, com distribuição tecidual variável, e também pelo grau de afinidade variável dos fármacos por estas formas de receptor.[37] A atividade agonista parcial destes fármacos confere certo grau de seletividade.

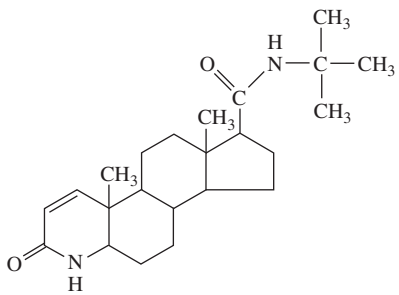
O uso do raloxifeno foi aprovado na prevenção e tratamento da osteoporose. O fármaco atua como agonista parcial nos receptores de estrógeno e, como efeito, estimula estes receptores no



Acetato de ciproterona



Flutamida



Finasterida

FIGURA **37-6** Fórmulas estruturais de dois antiandrógenos e da finasterida.

osso e os inibe na mama e em vários outros tecidos. O tamoxifeno e o toremifeno são exemplos de fármacos agonistas parciais que muitas vezes são referidos como *antiestrógenos*. Estes fármacos, a exemplo do raloxifeno, também exibem seletividade tecidual (Tabela 37-7). O tamoxifeno foi aprovado para uso adjuvante no tratamento de neoplasias de mama e como agente profilático para mulheres que apresentam risco elevado para desenvolver câncer de mama. O toremifeno é utilizado no tratamento do câncer de mama metastático, positivo para receptor de estrógeno, em mulheres pós-menopausa. Diferentemente do raloxifeno, tamoxifeno e toremifeno, o clomifeno apresenta pouca ou nenhuma seletividade tecidual. Este fármaco apresentou atividade antagonista de estrógenos (na verdade, agonista parcial) em todos os tecidos estudados. O uso do clomifeno foi aprovado na promoção da ovulação em mulheres.

O termo *MSRE* normalmente refere-se ao raloxifeno, sendo menos frequentemente utilizado em referência ao tamoxifeno, toremifeno e, principalmente, ao clomifeno, uma vez que estes três fármacos são utilizados por sua habilidade em bloquear receptores de estrógeno. O fulvestranto é antagonista puro de receptor de estrógenos, sendo empregado no tratamento do câncer de mama. Inibidores terapêuticos da síntese de estrógeno bloqueiam a atividade de aromatase, a enzima responsável pela conversão da testosterona em estradiol. Inibidores de aromatase (p. ex., exemestano, anastrozol) têm sido utilizados no tratamento adjunto de pacientes com câncer de mama que não respondem ao tamoxifeno.

Progestinas

Agentes que bloqueiam o efeito da progesterona (Fig. 37-7) são, principalmente, potentes antagonistas competitivos do receptor de progesterona (Tabela 37-6). Antagonistas de receptor de progesterona, como a mifepristona, podem ser utilizados como contraceptivos e abortivos e também no tratamento de endometriose, leiomiomas, câncer de mama e meningiomas.[4] Nos Estados Unidos, a mifepristona é primordialmente utilizada para interrupção da gravidez precoce (definida como a gravidez cuja duração não ultrapassou 49 dias).

IMPLICAÇÕES NA ODONTOLOGIA

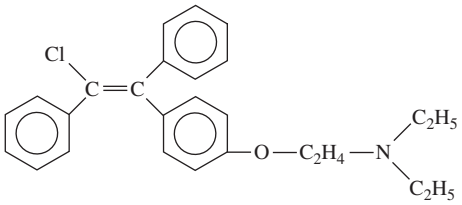
A homeostase do periodonto consiste em relação complexa e multifatorial que envolve, ao menos parcialmente, o sistema endócrino. A afirmação de que existem tecidos periodontais sensíveis a hormônios é sustentada por diversas observações proeminentes, incluindo a retenção e conversão metabólica de hormônios esteroides sexuais no periodonto, e a presença dos receptores destes hormônios em tecidos periodontais.[28] Estas descobertas biológicas, correlacionadas a observações clínicas, confirmam a prevalência aumentada de doenças gengivais com a flutuação dos níveis de hormônios esteroides sexuais, mesmo quando os hábitos de higiene oral não são modificados. O aumento drástico dos níveis destes hormônios durante a puberdade é acompanhado pelo aumento da incidência de inflamação gengival em indivíduos nesse período puberal em ambos os sexos. Durante a gravidez, há relatos de que a prevalência e o grau de severidade da doença gengival permanecem elevados até o momento do parto, evidenciando a relação existente entre os hormônios esteroides sexuais e o periodonto.[3,25]

TABELA **37-6**

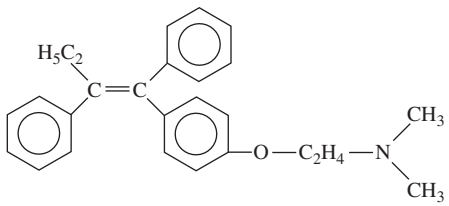
Exemplos de Antagonistas Hormonais

NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	CLASSIFICAÇÃO	INDICAÇÃO
Anastrozol	*Arimidex*®	Inibidor de aromatase	Carcinoma de mama em estágio inicial e avançado
Clomifeno	Clomid® (disponível no Brasil), Serophene®	MSRE	Indução da ovulação
Exemestano	Aromasin®	Inibidor de aromatase	Carcinoma de mama em estágio inicial e avançado
Flutamida	Eulexin®	Antagonista de receptor de andrógeno	Carcinoma prostático
Finasterida	Propecia®, Proscar®	Inibidor de 5α-redutase de tipo II	Hipertrofia benigna da próstata, alopecia androgênica
Mifepristona	Mifeprex®	Antagonista de receptor de progesterona	Término de gravidez precoce
Tamoxifeno	Novaldex® (disponível no Brasil)	MSRE	Tratamento adjunto e preventivo do câncer de mama
Toremifeno	Fareston®	MSRE	Tratamento adjunto do câncer de mama
Raloxifeno	Evista®	MSRE	Prevenção da osteoporose pós-menopausa

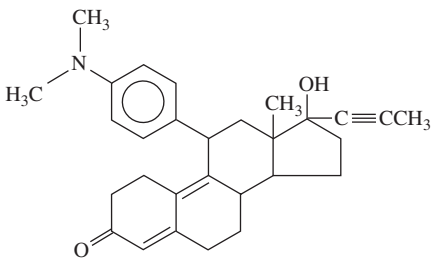
MSRE, modulador seletivo do receptor de estrógeno (também referido como agonista parcial de receptor de estrógeno).



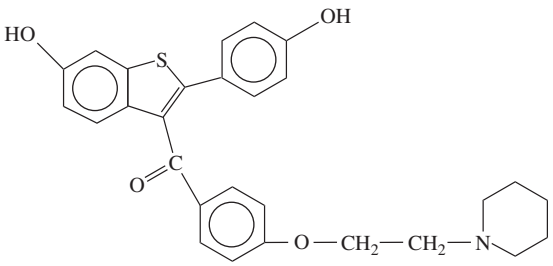
Clomifeno



Tamoxifeno



Mifepristona



Raloxifeno

FIGURA **37-7** Estruturas químicas de agonistas parciais de receptor de estrógeno e a antiprogestina mifepristona.

TABELA **37-7**

Comparação de Moduladores Seletivos do Receptor de Estrógeno Representativos

SÍTIO DO RECEPTOR DE ESTRÓGENO	SERM		
	RALOXIFENO	**TAMOXIFENO**	**TOREMIFENO**
Mama	—	—	—
Útero	0, —	+	+
Osso	+	—, +*	0
Hipotálamo	—	—	—

*O tamoxifeno pode aumentar ou diminuir a densidade óssea dependendo das condições clínicas.

—, Inibe receptores de estrógeno; +, estimula receptores de estrógeno.

Estudo transversal examinou 121 mulheres grávidas e 61 mulheres em período pós-parto, avaliando alterações na inflamação gengival. Constatou-se que a prevalência e o grau de severidade da inflamação gengival estavam significativamente mais elevados nas mulheres grávidas em relação às mulheres em pós-parto, mesmo quando a pontuação de placa era igual entre os dois grupos.[44] As profundidades de sondagem gengival eram maiores,[25,31] o sangramento durante a sondagem ou escovação dos dentes estava aumentado[3,31] e o volume de líquido crevicular gengival também estava elevado nas mulheres grávidas. Por fim, as grávidas também mostraram prevalência significativa (0,5-0,8%) de ampliações gengivais localizadas.[25,31] Tais exuberâncias gengivais induzidas pela gravidez foram revertidas após o parto.

Ao contrário do que ocorre na gravidez, quando os níveis hormonais se elevam significativamente, na menopausa observa-se a diminuição da função ovariana, com redução da produção e secreção dos hormônios esteroides sexuais. Durante este período, surge a dúvida sobre a possibilidade de a osteoporose afetar o aparelho de fixação periodontal. Embora as teorias existentes a respeito da patogenia da osteoporose sejam múltiplas, sabe-se que a deficiência de estrógenos constitui fator importante na perda óssea.[46] Além disso, foram encontradas correlações positivas entre níveis de estrógeno e densidade óssea.[46] Considerando estes achados, não é de causar surpresa que a massa óssea de mandíbulas desprovidas de dentes varie conforme a idade e o sexo. Vários estudos transversais têm mostrado a diminuição da massa e densidade ósseas[21], bem como a redução do conteúdo mineral[49] de mandíbulas sem dentes em mulheres pós-menopausa. Numerosos estudos tentaram fornecer explicações para a relação entre osteoporose e periodontite, porém os resultados obtidos foram equivocados.**

Além da prescrição adicional de estrógenos, novos compostos com atividade estrogênica estão sendo liberados no ambiente. Muitos estrógenos ambientais não se ligam fortemente aos receptores de estrógeno e são pobremente absorvidos no trato gastrintestinal, ainda que a exposição constante, o bioacúmulo no tecido adiposo e a persistência no ambiente tenham fortalecido a consideração destes agentes químicos como possíveis agentes tóxicos para seres humanos. Atualmente, o uso prescrito de resinas à base de Bis-GMA para restauração da dentição tem aumentado a preocupação dos odontologistas sobre a segurança daquilo que era anteriormente considerado material inerte.[45] De acordo com a pesquisa existente, certas impurezas podem estar presentes em algumas resinas à base de Bis-GMA, e a liberação de impurezas a partir destas restaurações é potencialmente estrogênica.[45] Sob

**Referências 11, 12, 27, 36, 41, 48, 50.

condições extremas, tais impurezas podem induzir efeitos estrogênicos brandos em tecidos-alvo. As quantidades de bisfenol A que podem estar presentes como impureza ou ser produzidas como resíduo de degradação a partir das restaurações dentais, incluindo os selantes, são bem menores que as doses necessárias para atingir o aparelho reprodutivo.[29]

A relação específica entre os hormônios esteroides sexuais e as endocrinopatias periodontais continua sendo misteriosa. Entretanto, as explicações mais razoáveis para a ação hormonal no periodonto concentram-se nos efeitos do hormônio sobre microorganismos, vasculatura, sistema imunológico e células específicas existentes no periodonto.[28] Considerando as funções primárias dos hormônios esteroides sexuais, o periodonto aparentemente poderia ser um alvo estranho; todavia, dada a influência destes hormônios sobre o periodonto, a saúde e os estilos de vida das mulheres podem ser significativamente afetados.

HORMÔNIOS REPRODUTIVOS E FÁRMACOS RELACIONADOS

Nome não Patenteado (Genérico)	*Nome Patenteado (Comercial)*
Estrógenos	
Clorotrianiseno	Tace®
Estrógenos conjugados	Premarin® (disponível no Brasil)
Dietilestilbestrol*	Stilphostrol®
Dienestrol	Ortho Dienestrol®
Estrógenos esterificados	Menest®
Estradiol	Estrace®, Estraderm® (disponível no Brasil)
Substância estrogênica	Gravigen® aquoso
Estropipato	Ogen®
Etinilestradiol	Estinyl®, em muitos contraceptivos orais
Mestranol	Em alguns contraceptivos orais
Quinestrol	Estrovis®
Progestinas	
Hidroxiprogesterona	Hylutin®
Levonorgestrel	Norplant®
Medroxiprogesterona	Provera® (disponível no Brasil)
Megestrol	Megace®
Noretindrona	Aygestin®
Norgestrel	Ovrette®
Progesterona	—
Contraceptivos orais	Tabela 37-4
Hormônios esteroides pós-menopausa	Tabela 37-5
Fármacos anabólico-androgênicos	
Danazol	Danocrina®
Etilestrenol	Maxibolin®
Fluoximesterona	Halotestin®
Metandrostenolona	Dianabol®
Metiltestosterona	Testred®
Nandrolona	Durabolin® (disponível no Brasil)
Oxandrolona	Oxandrin®
Oximetolona	Anadrol-50®
Estanozolol	Winstrol® (disponível no Brasil)
Testosterona	Striant®, Androgel®
Testolactona	Teslac®
Gonadotrofinas	
Coriogonadotrofina alfa	Ovidrel®
Gonadotrofina coriônica	Pregnyl® (disponível no Brasil), Novarel®
Folitropina alfa (FSH)	Gonal-f®
Folitropina beta (FSH)	Follistim®
Menotrofinas	Menopur®
Urofolitropina (FSH)	Bravelle®
Análogos do GnRH	
Busserrelina*	Suprefact®
Gonadorrelina	Factrel®
Goserrelina	Zoladex® (disponível no Brasil)
Histrelina	Supprelin®
Leuprorrelina	Lupron®
Nafarrelina	Synarel®
Antagonistas do receptor de GnRH	
Cetrorrelix	Cetrotide®
Ganirrelix	Antagon®
Agonistas parciais do receptor de estrógeno	
Clomifeno	Clomid®
Raloxifeno	Evista®
Tamoxifeno	Nolvadex® (disponível no Brasil)
Toremifeno	Fareston®
Antagonista puro do receptor de estrógeno	
Fulvestranto	Faslodex®
Antiprogestina	
Mifepristona (RU-486)	Mifeprex®
Antagonistas do receptor de andrógeno	
Bicalutamida	Casodex®
Ciproterona*	Androcur® (disponível no Brasil)
Nilutamida	Nilandron®
Flutamida	Eulexin®
Inibidores de 5α-redutase	
Dutasterida	Avodart®, Duagen®
Finasterida	Propecia®, Proscar®
Inibidores de aromatase	
Anastrozol	Arimidex®
Exemestano	Aromasin®
Letrozol	Femara®

*Atualmente indisponível nos Estados Unidos.
FSH, hormônio foliculoestimulante; *GnRH*, hormônio secretor de gonadotrofina.

HORMÔNIOS PEPTÍDICOS

Gonadotrofinas humanas da fase pós-menopausa (menotrofinas) que contêm hormônio foliculoestimulante e hormônio luteinizante, urofolitropina e gonadotrofina coriônica são utilizadas como fármacos de fertilização para mulheres e homens com hipogonadismo e criptorquidia. Estes fármacos, derivados da urina de mulheres pós-menopausa (menotrofinas, urofolitropina) e grávidas (gonadotrofina coriônica), são aplicados por via intramuscular. Análogos do hormônio secretor de gonadotrofina de curta duração, como a gonadorrelina, administrados de forma pulsátil, são empregados para aumentar a fertilidade feminina e para o tratamento da criptorquidia masculina. Análogos do hormônio secretor de gonadotrofina de longa duração, como a leuprorrelina, são utilizados no tratamento da puberdade precoce, câncer de próstata, endometriose e tumores dependentes de estrógeno em mulheres (a administração dos fármacos de forma não pulsátil e com fármacos de longa duração inibe a liberação de gonadotrofinas). Os análogos do hormônio secretor de gonadotrofinas são administrados pelas vias intravenosa, subcutânea e instilação nasal (*spray*).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alonso LC, Rosenfield RL: Oestrogens and puberty. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 16:13-30, 2002.
2. Amanatullah DF, Zafonte BT, Pestell RG: The cell cycle in steroid hormone regulated proliferation and differentiation. *Minerva Endocrinol* 27:7-20, 2002.
3. Arafat AH: Periodontal status during pregnancy. *J Periodontol* 45:641-643, 1974.
4. Cadepond F, Ulmann A, Baulieu EE: RU486 (mifepristone): mechanisms of action and clinical uses. *Annu Rev Med* 48:129-156, 1997.
5. Cobasso A: Peliosis hepatis in a young adult bodybuilder. *Med Sci Sports Exerc* 26:2-4, 1994.
6. Dickinson BD, Altman RD, Nielsen NH, et al: Drug interactions between oral contraceptives and antibiotics. *Obstet Gynecol* 98:853-860, 2001.
7. Dunn JF, Nisula BC, Rodbard D: Transport of steroid hormones: binding of 21 endogenous steroids to both testosterone-binding globulin and corticosteroid-binding globulin in human plasma. *J Clin Endocrinol Metab* 53:58-68, 1981.
8. El-Ashiry GM, El-Kafrawy AH, Nasr MF, et al: Comparative study of the influence of pregnancy and oral contraceptives on the gingivae. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 30:472-475, 1970.
9. Evans RM: The steroid and thyroid hormone receptor superfamily. *Science* 24:889-895, 1988.
10. Fotherby K: Bioavailability of orally administered sex steroids used in oral contraception and hormone replacement therapy. *Contraception* 54:59-69, 1996.
11. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ: Hormone use and tooth loss: a prospective study. *J Am Dent Assoc* 127:370-377, 1996.
12. Groen J, Menczel J, Shapero S: Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis. *J Periodontol* 33:1-23, 1968.
13. Gronemeyer H, Turcotte B, Quirin-Stricker C, et al: The chicken progesterone receptor: sequence, expression and functional analysis. *Embo J* 6:3985-3994, 1987.
14. Hildebolt CF: Osteoporosis and oral bone loss. *Dentomaxillofac Radiol* 26:3-15, 1997.
15. Jick H, Derby LE, Myers MW, et al: Risk of hospital admission for idiopathic venous thromboembolism among users of postmenopausal oestrogens. *Lancet* 348:981-983, 1996.
16. Kaufman AV: An oral contraceptive as an etiologic factor in producing hyperplastic gingivitis and a neoplasm of the pregnancy tumor type. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 28:666-670, 1969.
17. Kelsey JL: Osteoporosis: prevalence and incidence. In *Consensus development conference summary*, Bethesda, MD, 1984, National Institutes of Health.
18. Key TJ, Verkasalo PK, Banks E: Epidemiology of breast cancer. *Lancet Oncol* 2:133-140, 2001.
19. Knight GM, Wade B: The effects of hormonal contraceptives on the human periodontium. *J Periodont Res* 9:18-22, 1974.
20. Kochakian CD, Arimasa N: The metabolism in vitro of anabolic-androgenic steroids in mammalian tissues. In Kochakian CD, editor: *Anabolic-androgenic steroids*, New York, 1976, Springer-Verlag.
21. Kribbs PJ: Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. *J Prosthet Dent* 63:218-222, 1990.
22. Krust A, Green S, Argos P, et al: The chicken oestrogen receptor sequence: homology with v-erbA and the human oestrogen and glucocorticoid receptors. *Embo J* 5:891-897, 1986.
23. Kumar V, Green S, Stack G, et al: Functional domains of the human estrogen receptor. *Cell* 51:941-951, 1987.
24. Lobo RA, Stanczyk FZ: New knowledge in the physiology of hormonal contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 170:1499-1507, 1994.
25. Löe H, Silness J: Periodontal disease in pregnancy, I: prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 21:533-551, 1963.
26. Lynn BD: "The pill" as an etiologic agent in hypertropic gingivitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 24:333-334, 1967.
27. Manson J: Bone morphology and bone loss in periodontal disease. *J Clin Periodontol* 3:14-22, 1976.
28. Mariotti A: Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. *Crit Rev Oral Biol Med* 5:27-53, 1994.
29. Mariotti A, Söderholm KJ, Johnson S: The in vivo effects of Bis-GMA on murine uterine weight, nucleic acids and collagen. *Eur J Oral Sci* 106:1022-1027, 1998.
30. Miller J, McLachlan AD, Klug A: Repetitive zinc-binding domains in the protein transcription factor IIIA from Xenopus oocytes. *Embo J* 4:1609-1614, 1985.
31. Miyazaki H, Yamashita Y, Shirahama R, et al: Periodontal condition of pregnant women assessed by CPITN. *J Clin Periodontol* 18:751-754, 1991.
32. Mooradian AD, Morley JE, Korenman SG: Biological actions of androgens. *Endocr Rev* 8:1-28, 1987.
33. National Osteoporosis Foundation. Available at: http://www.nof.org/osteoporosis/diseasesfacts.htm. Accessed February 1, 2009.
34. Owen RA, Melton LF, Gallagher FC, et al: The national cost of acute care of hip fractures associated with osteoporosis. *Clin Orthop* 150:172-176, 1980.
35. Pankhurst CL, Waite IW, Hichs KA, et al: The influence of oral contraceptive therapy on the periodontium—duration of drug therapy. *J Periodontol* 52:617-620, 1981.
36. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, et al: Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. *Osteoporos Int* 10:34-40, 1999.
37. Pettersson K, Gustafsson J-A: Role of estrogen receptor beta in estrogen action. *Annu Rev Physiol* 63:165-192, 2001.
38. Pike MC, Peters RK, Cozen W, et al: Estrogen-progestin replacement therapy and endometrial cancer. *J Natl Cancer Inst* 89:1110-1116, 1997.
39. Preshaw PM, Knutsen M, Mariotti A: Experimental gingivitis in women using oral contraceptives. *J Dent Res* 80:2011-2015, 2001.
40. Rasmussen JE: The effect of antibiotics on the efficacy of oral contraceptives. *Arch Dermatol* 125:1562-1564, 1989.
41. Ronderos M, Jacobs DR, Himes FH, et al: Associations of periodontal disease with femoral bone mineral density and estrogen replacement therapy: cross-sectional evaluation of US adults from NHANES III. *J Clin Periodontol* 27:778-786, 2000.
42. Shapiro S, Kelly FP, Rosenberg L, et al: Risk of localized and widespread endometrial cancer in relation to recent and discontinued use of conjugated estrogens. *N Engl J Med* 313:969-972, 1985.
43. Siiteri PK, MacDonald PC: Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In Greep RO, Astwood EB, Geiger SR, editors: *Endocrinology, vol II: female reproductive system. Handbook of physiology*, Washington, DC, 1973, American Physiology Society.
44. Silness J, Loe H: Periodontal disease in pregnancy, II: correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 22:121-135, 1963.
45. Söderholm KJ, Mariotti A: Bis-GMA-based resins in dentistry: are they safe? *J Am Dent Assoc* 130:201-209, 1999.
46. Steinberg KK, Freni-Titulaer LW, Depuey EG, et al: Sex steroids and bone density in premenopausal and perimenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 69:533-539, 1989.
47. Taichman LS, Eklund SA: Oral contraceptives and periodontal diseases: rethinking the association based upon analysis of National Health and Nutrition Examination Survey data. *J Periodontol* 76:1374-1385, 2005.
48. Tezal M, Wactawski-Wende F, Grossi SG, et al: The relationship between bone mineral density and periodontitis in postmenopausal women. *J Periodontol* 71:1492-1498, 2000.
49. Von Wowern N: Bone mineral content of mandibles: normal reference values—rate of age-related bone loss. *Calcif Tissue Int* 43:193-198, 1988.
50. Weyant RJ, Perlstein ME, Churak AP, et al: The association between osteopenia and periodontal attachment loss in older women. *J Periodontol* 70:982-991, 1999.
51. Wilson JD: Metabolism of testicular androgens. In Greep RO, Astwood EB, Geiger SR, editors: *Endocrinology, vol V: male reproductive system. Handbook of physiology*, Washington, DC, 1975, American Physiology Society.

52. Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators: Risks and benefits of estrogen plus progesterone in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 288:321-333, 2002.
53. Wu CH, Motohashi T, Abdel-Rahman HA, et al: Free and protein-bound plasma estradiol-17 during the menstrual cycle. *J Clin Endocrinol Metab* 43:436-445, 1976.
54. Yen SS: The biology of menopause. *J Reprod Med* 18:287-296, 1977.

BIBLIOGRAFIA

Casey PM, Pruthi S: The latest contraceptive options: what you must know, *J Fam Pract* 57:797-805, 2008.

Chabbert-Buffet N, Ouzounian S, Kairis AP, et al: Contraceptive applications of progesterone receptor modulators, *Eur J Contracept Reprod Health Care* 13:222-230, 2008.

Cohen MB, Rokhlin OW: Mechanisms of prostate cancer cell survival after inhibition of AR expression, *J Cell Biochem* 106:363-371, 2009.

Hayashi S, Yamaguchi Y: Estrogen signaling pathway and hormonal therapy, *Breast Cancer* 15:256-261, 2008.

Mariotti A: Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium, *Crit Rev Oral Biol Med* 5:27-53, 1994.

Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine in collaboration with Society for Male Reproduction and Urology: Androgen deficiency in the aging male, *Fertil Steril* 90(Suppl 5):S83-S87, 2008.

Summers A: Interaction of antibiotics and oral contraceptives, *Emerg Nurse* 16:20-21, 2008.

CAPÍTULO 38

*Princípios da Terapia Antibiótica**

THOMAS J. PALLASCH

PASSADO E PRESENTE DAS DOENÇAS INFECCIOSAS

Em 1967, o Cirurgião Geral (responsável pelas aplicações médicas) declarou: "Chegou a hora de fechar o livro das doenças infecciosas". Em 1993, 17 milhões de pessoas em todo o mundo morreram de doenças infecciosas, sendo 11,4 milhões de mortes (maioria crianças) devido à diarreia bacteriana e pneumonia. No mesmo ano, 15,6 milhões morreram de doença cardiovascular e câncer.[69] As quatro principais causas de morte entre as doenças infecciosas são as mesmas desde 1900: diarreia, pneumonia, tuberculose e malária.[19] Um terço da população mundial tem tuberculose, sendo a África responsável por 90% dos 300 a 500 milhões de novos casos de malária anuais, com 1,5 a 2,7 milhões de mortes por ano. Durante a Segunda Guerra Mundial, 55 milhões de pessoas foram mortas; até 2010, 65 milhões terão morrido de síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS).

O Cirurgião Geral (responsável pelas aplicações médicas) ecoava o entusiasmo do otimismo dos anos de 1960 em relação aos antibióticos. No final da década de 1950, a comunidade médica ficou alarmada com a extensa e rápida resistência do *Staphylococcus aureus* à penicilina, eritromicina e tetraciclina e com a descoberta de que as bactérias podem transferir os genes que conferem resistência aos antibióticos entre si. No início da década de 1960, grande número de novos antibióticos estava disponível: cefalosporinas, penicilinas resistentes a β-lactamases, lincosamidas e novos aminoglicosídeos. A crença de que a humanidade estaria sempre muitos passos à frente dos microrganismos, devido ao fato de não se igualarem à inteligência humana, era amplamente aceita. As suposições são a base de muitos desastres, e, de acordo com uma "lei de Murphy", "o otimismo indica que determinada situação não está claramente compreendida".

O Centro para Prevenção e Controle de Doenças dos Estados Unidos estima que entre 60.000 e 90.000 mortes ocorram anualmente nos hospitais americanos devido a infecções nosocomiais (infecções hospitalares). Esse quadro pode estar significativamente subestimado, e o número pode chegar perto de 200.000 a 300.000, pois as mortes por doenças infecciosas podem ser erroneamente classificadas como parada cardíaca ou respiratória ou falência renal, em vez de morte por causas microbianas. Em 1977, estimava-se que 100.000 mortes por infecções nosocomiais causadas por bactérias gram-negativas ocorriam nos Estados Unidos[57]; as infecções na corrente sanguínea, sozinhas (septicemia e bacteremia), dentre todas as infecções nosocomiais, atualmente podem ser consideradas a oitava causa de morte nos Estados Unidos.[114,115]

Os hospitais constantemente são assombrados por enterococos resistentes à vancomicina, *S. aureus* resistentes ou com glicopeptídeos de resistência intermediária à vancomicina, *Staphylococcus* coagulase-negativos (CoNS) e outros microrganismos resistentes a múltiplos antibióticos, principalmente *Streptococcus pneumoniae* e bacilos entéricos superprodutores de β-lactamases. Atualmente, a comunidade é assolada por *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA), que antigamente pensava-se ser um problema somente em hospitais; *S. pneumoniae* resistente à penicilina e macrolídeos e *Streptococcus* do grupo *viridans* (VGS); *Haemophilus influenzae* produtor de β-lactamase e *Moraxella catarrhalis;* e a resistência à fluorquinolona amplamente distribuída. A cavidade oral é o abrigo para VGS resistentes a β-lactâmicos e *Prevotella* e *Porphyromonas* produtoras de β-lactamase.

Os mecanismos para resistência aos antibióticos sempre existiram de alguma forma que permitia que os microrganismos assegurassem sua sobrevivência contra microrganismos competidores e encontrassem um nicho em seu ambiente para sobreviver e prosperar. Entretanto, os nossos problemas atuais são de origem humana – nós interferimos na delicada ecologia microbiana para nosso próprio benefício, sem nunca perceber o quão formidável a retaliação microbiana poderia ser. Estamos nos aproximando da perda de uma das nossas maiores dádivas.

A importância de duas descobertas médicas, que praticamente dobraram a média de sobrevida humana nos países de primeiro mundo desde 1850 – anestesia e controle das doenças infecciosas – não deve ser superestimada. Sem a possibilidade de operar dentro do corpo humano, sem a dor excruciante, os benefícios da cirurgia médica e odontológica teriam sido em vão. Em 1776, nos Estados Unidos, a média de vida era de menos de 40 anos. Na Inglaterra, em 1853, as doenças infecciosas foram responsáveis por 37% de todos os óbitos. No início do século XX, nos Estados Unidos, a taxa de mortalidade infantil era de 100 em cada 1.000; atualmente, é menor que 10 em 1.000.[69] Em 1900, uma criança tinha 10% de possibilidade de morrer entre 1 e 4 anos de vida devido à pneumonia ou à diarreia.[69] Muitos adultos e crianças morreram de tifo, febre tifoide, difteria, sarampo, varíola e infecções causadas por *Streptococcus* e *Staphylococcus.*

Mesmo antes do advento da teoria moderna dos germes da doença em 1870, muitos indivíduos supunham que a sujeira tinha papel substancial no desenvolvimento de doenças. O "movimento sanitário" começou na Grã-Bretanha em 1850 e, nos Estados Unidos, em 1870, com melhoria nos salários, moradia, educação e higiene pessoal. Engenheiros civis limparam as ruas, água e ar, e as cidades retiraram o lixo e seus vetores roedores de doenças. Recipientes para lixo, água limpa e higiene das mãos pela engenharia de saúde pública reduziram a transmissão de 35 a 40 doenças infecciosas.[31]

A era moderna das doenças infecciosas começou com a primeira visualização dos microrganismos por Anton van Leeuwenhoek, em 1683; ele usou os "animalículos" da placa odontológica raspada da sua gengiva superior e mortos com sal (a primeira

*O autor agradece ao Dr. Edward Montgomery por suas contribuições a este capítulo.

quimioterapia periodontal).[47] Em 1776, Edward Jenner administrou a primeira vacina contra varíola. Em 1848, Ignaz Semmelweiss introduziu a técnica de operação cirúrgica limpa ("cavalheiros, lavem as suas mãos"). Em 1854, John Snow demonstrou a ligação entre a cólera e a ingestão de água.[47]

Em 1860, Louis Pasteur usou pela primeira vez a palavra "germe" para definir entidades vivas que causavam doenças, e Joseph Lister utilizou ácido carbólico para desinfetar feridas. Em 1870, Robert Koch provou que a causa da tuberculose e do antraz era bacteriana, e, em 1880, Pasteur desenvolveu a vacina contra o antraz e contra a raiva. Em 1891, Paul Ehrlich demonstrou que os anticorpos eram os responsáveis pela imunidade. Em 1897, Ivanowski e Beiternick descobriram os vírus. Em 1900, foi demonstrado que um mosquito era o vetor da febre amarela; o *Treponema pallidum* foi descoberto como a causa da sífilis em 1905; o vírus da imunodeficiência humana (HIV) foi identificado em 1983; o *Helicobacter pylori* foi associado à ulcera péptica em 1984; e o vírus da febre do oeste do Nilo foi identificado em 1999.[47]

No início de 1900, Paul Ehrlich usou o termo *bala mágica* para sua substância prevista, que afetaria somente células microbianas, e não teria nenhum efeito em células de mamíferos. Posteriormente, ele utilizou fucsina e mercúrio (Salvarsan) para o tratamento de sífilis. Em 1928, Alexander Fleming, descobriu serendipicamente, que um bolor, *Penicillium chrysogenum*, destruía *Staphylococcus*, fato que, posteriormente, foi desenvolvido em sua potência máxima, no final da década de 30 e início da década de 40, com o isolamento da penicilina do *Penicillium notatum*, em Oxford, por Florey e colaboradores. A primeira utilização da penicilina ocorreu em 1941, em um policial inglês com abscessos causados por *Staphylococcus* e *Streptococcus* na pele. Nos Estados Unidos, a primeira utilização da penicilina foi em 1942, em Anne Miller, que tinha toxemia gravídica estreptocócica. Todas essas primeiras utilizações, possivelmente, ofuscaram o indiscutivelmente maior avanço médico: a demonstração de Gerhard Domagk, em 1935, de que a sulfonamida poderia ser utilizada sistemicamente de maneira segura para o tratamento de doenças. A "temida doença do verão" (poliomielite) declinou de 57.879 casos nos Estados Unidos, em 1953, para 72 casos, em 1965, devido ao advento da vacina contra a poliomielite.[71] Até 1977, a varíola havia sido erradicada do mundo como doença contagiosa. Entre 1900 e 1997, a média de vida americana aumentou em 60%, com a idade média em 76 anos.[19]

Uma *história* diferente desenrolou-se nos países em desenvolvimento. Em 1998, a Organização Mundial de Saúde determinou que as doenças infecciosas foram responsáveis por 25% (13 milhões) dos 54 milhões de óbitos no mundo naquele ano, sendo pneumonia (3,5 milhões), AIDS (2,3 milhões), diarreia (2,2 milhões), tuberculose (1,5 milhão), malária (1,1 milhão) e sarampo (1 milhão) as principais causas de morte.[19] A incidência de infecções emergentes aumentou (definidas pelo Instituto de Medicina, como novas, reemergentes ou infecções resistentes a fármacos cuja incidência aumentou nas últimas duas décadas, ou cuja incidência ameaça aumentar).[19] Atualmente, estão incluídas nessa categoria a doença do legionário, a síndrome do choque tóxico, o vírus sincicial respiratório, a doença de Lyme, o vírus Nipah, o *Hantavirus*, as doenças virais hemorrágicas (dengue, Ebola, Marburg), a *Escherichia coli* O157:H7, a malária, a febre amarela, a cólera e a tuberculose resistente a múltiplos fármacos. Todas essas infecções e outras são potencialmente transmitidas por 500.000 refugiados e 1,6 bilhão de passageiros aéreos, e 500 milhões de pessoas que atravessam as fronteiras entre os países todos os anos.[69]

Toda a atenção da mídia a esses patógenos em potencial levou ao segundo "pânico dos germes", com o ressurgimento da teoria da infecção local das doenças,[73] que alega que muitas ou a maioria das doenças atuais são causadas por inúmeros microrganismos, incluindo doenças cardiovasculares, várias formas de alterações emocionais, como o transtorno obsessivo-compulsivo, a síndrome de Tourette, o autismo e a esquizofrenia; nascimentos prematuros; síndrome da fadiga crônica; e esclerose múltipla. O primeiro pânico dos germes de 1900-1940 foi alimentado pela teoria da infecção focal, de acordo com Hunter e colaboradores, no qual a infecção localizada em determinada área do corpo poderia mover-se e ocorrer em qualquer outro local, causando diferentes condições patológicas, como artrite, neurite, mialgia, osteomielite, endocardite, abscessos no cérebro e na pele, colite, diabetes, enfisema, gota, tireoidite, doença de Hodgkin, "febre obscura", doenças nervosas, cefaleia, apatia mental e incompetência mental.[73] Todas essas eram alterações para as quais a medicina da época (e algumas atualmente) não possuía explicações e respostas.

Esses focos de infecção eram convenientemente localizados em áreas do corpo facilmente acessíveis para cirurgia (principalmente de pessoas ricas): dentes, tonsilas palatinas e seios faciais, levando a número excessivo de extrações dentárias, tonsilectomia e outras cirurgias na primeira metade do século XX.[42,73,117,118] Atualmente, o conceito de ressurgimento do foco infeccioso é baseado em evidências científicas limitadas e estudos questionáveis que deixaram de prestar atenção aos bons métodos epidemiológicos.

Muito raramente, os microrganismos deixam a cavidade oral e disseminam-se para outras áreas do organismo para iniciar processo inflamatório não específico na forma de abscessos no fígado, baço ou cérebro, ou ainda na forma de endocardite bacteriana. Esses microrganismos são quase sempre VGS e raramente são patógenos associados a doenças periodontais. É realmente impressionante que essas infecções disseminadas sejam tão raras, o que é atribuído ao nosso mecanismo de defesa imunológico e à taciturnidade dos microrganismos em sair de seus nichos ecológicos para ambientes estranhos. Atualmente, poucas evidências sugerem que a cavidade oral seja fonte significativa de doenças sistêmicas.[72,73]

PADRÕES PARA USO DE ANTIBIÓTICOS E USO INDEVIDO

Os antibióticos são os fármacos prescritos mundialmente mais mal utilizados mundialmente devido às indicações inadequadas, dosagens e duração do uso. Aproximadamente metade de todos os antibióticos utilizados em hospitais é administrada em pacientes sem sinais ou sintomas de infecção; em muitos casos, são usados para prevenção de infecções e para garantir que tudo foi feito para evitar críticas futuras. Os antibióticos são frequentemente utilizados como "fármacos do medo"[45], para cobrir possíveis erros de omissão e prevenir queixa sobre negligência. O abuso das leis sobre negligência têm sido o principal fator contribuinte para o uso excessivo de antibióticos e para o aumento da taxa de mortalidade associada a microrganismos altamente resistentes a antibióticos.

Em hospitais, um terço dos antibióticos é utilizado empiricamente, um terço para profilaxia e um terço após testes de cultura e sensibilidade apropriados.[69] Devido ao fato de os hospitais pouparem dinheiro ao não fazerem os testes de cultura e sensibilidade, a demanda tem sido para antibióticos com amplo espectro de ação, o que criou ciclo vicioso ao perturbar a ecologia microbiana do hospital, alimentando ainda mais a resistência microbiana.[98]

O uso ambulatorial dos antibióticos é caracterizado pela "regra do 80:80": 80% de todos os antibióticos são utilizados na comunidade e 80% são utilizados para tratar infecções respiratórias – muitas das quais são virais e, portanto, não suscetíveis ao tratamento com antibióticos.[69] De 50% das pessoas com doença respiratória aguda que procuram atendimento médico, 50% a 80% provavelmente recebem antibióticos, porém a pneumonia (a única alteração respiratória que necessita de tratamento com antibióticos) deve representar apenas 2% desses casos.

A prescrição de antibióticos pode variar em até 15 vezes entre os médicos. Os médicos que tendem a prescrever muitos fármacos também prescrevem muitos antibióticos. A prescrição de antibióticos é a maneira rápida de terminar a consulta médica e reduzir o número de visitas.[90]

Os dentistas prescrevem de 7% a 11% de todos os antibióticos comuns (β-lactâmicos, macrolídeos, tetraciclina, metronidazol, clindamicina), e o abuso desses antibióticos pode ser substancial.[18] De acordo com o Dental Practitioners Formulary (Formulário Clínico Odontológico na Inglaterra), 33% a 87% dos antibióticos prescritos por dentistas são considerados de prescrição imprópria.[74] Na Inglaterra, especialistas concordam que os antibióticos são utilizados por tempo demasiadamente prolongado para o tratamento

de infecções orofaciais, e que a duração menor é mais apropriada e reduz a seleção de microrganismos resistentes a fármacos.[56]

Em avaliação de 505 dentistas canadenses, a média de duração da terapia com antibióticos foi de 6,92 dias (variando de 1 a 21 dias), e 17,5% não utilizaram a orientação da American Heart Association (AHA) para profilaxia de endocardite.[27] Dois terços dos dentistas utilizam a profilaxia com antibióticos no caso de pacientes com febre reumática, porém sem doença reumática cardíaca; 25% no caso de pacientes com HIV/AIDS; 70% no caso de articulações protéticas; e dois terços no caso de procedimento odontológico de restauração não associado a sangramento significativo, embora não preconizado pela AHA.

De acordo com a AHA, a profilaxia no caso de pacientes com válvula cardíaca prostética, não foi realizada por 20% dos especialistas. O estudo concluiu que os antibióticos estão sendo pouco utilizados no caso de infecções sintomáticas, superutilizados para a profilaxia cirúrgica e comumente utilizados em doses mais baixas e por tempo prolongado, o que, geralmente, não está de acordo com o esquema de profilaxia com antibióticos.[27]

Em estudo do uso dos antibióticos por 1.606 membros da American Association of Endodontists, 12,5% utilizam os antibióticos como analgésico para dor após o tratamento; 37,3% como profilaxia após a cirurgia; 44,8% após a incisão e drenagem sem envolvimento sistêmico ou imunossupressão; e de 12% a 54% para situações nas quais os antibióticos não são eficazes, tais como: (1) pulpite irreversível com sintomas moderados a graves, com ou sem periodontite apical; (2) necrose assintomática da polpa com periodontite apical crônica, mas sem edema; (3) polpa necrosada com periodontite apical aguda, sem edema, e sintomas de moderados a graves; e (4) polpa necrosada assintomática com periodontite periapical, com ou sem trajeto fistuloso.[119] Os autores concluíram que não houve mudanças significativas nos últimos 25 anos.

O uso inapropriado dos antibióticos em Odontologia inclui as seguintes situações: (1) terapia com antibiótico iniciada após a cirurgia para prevenir infecção com pouca probabilidade de ocorrer e sem eficácia comprovada por testes clínicos; (2) falha na utilização da profilaxia com antibióticos de acordo com os princípios estabelecidos para esse uso; (3) utilização dos antibióticos como analgésicos na endodontia; (4) excesso do uso em situações nas quais não há risco de o paciente desenvolver infecção disseminada; (5) tratamento de periodontite crônica quase sempre acessível para remoção mecânica; (6) administração de antibióticos, em vez da terapia mecânica para a periodontite; (7) administração por longos prazos para o tratamento de doenças periodontais; (8) terapia com antibióticos, em vez de incisão e drenagem; (9) administração de antibióticos para evitar queixas por negligência; e (10) administração em situação, dosagem e duração de terapia impróprias.[69]

MECANISMOS DE AÇÃO DOS ANTIBIÓTICOS

Para apreciar como os microrganismos se defendem contra agentes químicos em seu ambiente, primeiramente deve-se determinar como os agentes antimicrobianos destroem os microrganismos ou impedem sua replicação. Os antibióticos são substâncias químicas derivadas muitas vezes de microrganismos (geralmente leveduras ou fungos), que na natureza fazem parte do sistema que mantém o equilíbrio no mundo microbiano. Esse sistema é composto por diferentes seres, incluindo bacteriófagos (vírus de bactérias); peptídeos catiônicos; antibióticos; e um sistema *quorum-sensing* que transmite mensagens químicas para os microrganismos a respeito das atividades metabólicas, superfície de adesão, formação de colônia, virulência e presença de substâncias químicas cuja função é causar-lhe danos. Praticamente todos os antibióticos utilizados na clínica são derivados de entidades naturais, com apenas três produzidos sinteticamente: sulfonamidas, fluorquinolonas e oxazolidinonas.

Os antimicrobianos afetam a viabilidade dos microrganismos através de cinco processos que se conhecem: (1) inibição da síntese da parede celular, (2) alteração da integridade da membrana, (3) inibição da síntese de proteínas ribossomais, (4) supressão da síntese de ácido desoxirribonucleico (DNA) e (5) inibição da síntese do ácido fólico (Tabela 38-1, Fig. 38-1). A inibição da síntese da parede celular microbiana e efeitos na membrana são extracitoplasmáticos, e inibição da síntese do ácido nucleico, proteínas e ácido fólico são intracitoplasmáticos. Os fármacos que afetam a parede celular bacteriana ou a integridade da membrana e síntese de DNA são, geralmente, bactericidas (induzem à morte celular), e os inibidores da síntese de proteínas e ácido fólico, em geral, são bacteriostáticos (impedem o crescimento ou replicação da célula).

Se um agente antimicrobiano é bactericida ou bacteriostático, pode também depender de sua concentração no sítio infectado e do mecanismo de ação específico, pois alguns fármacos bacteriostáticos podem tornar-se bactericidas em concentrações elevadas. A antiga preferência por fármacos bactericidas aos bacteriostáticos (os bactericidas supostamente não dependem das defesas do hospedeiro) tornou-se menos distinta, em razão da valorização dos efeitos pós-antibióticos (a atividade do antibiótico continua mesmo quando os níveis sanguíneos diminuem) dos fármacos bacteriostáticos.

Inibidores da Síntese da Parede Celular

Os principais inibidores da síntese da parede celular são os antibióticos β-lactâmicos e glicopeptídeos. As paredes celulares bacterianas são rígidas e compostas por unidades alternadas de peptideoglicana (mureína), formada por N-acetil-D-glucosamina e ácido N-acetilmurâmico (NAM). Estes são unidos por ligações cruzadas através de peptídeos curtos, por ligações do tipo amida, ao grupamento D-alanil do NAM. Inúmeras enzimas bacterianas (transglicosilases, transpeptidases, carboxipeptidases, endopeptidases), denominadas *enzimas sensíveis à penicilina* ou *proteínas ligantes de penicilina* (*PBPs*), catalisam a formação da rígida parede celular através da incorporação de uma nova camada de peptideoglicana a uma peptideoglicana preexistente, através da ligação do grupamento amino livre do pentapeptídeo NAM ao terminal aberto por deslocação da D-alanina. Os antibióticos β-lactâmicos inibem competitivamente essa reação final de transpeptidação impedindo a formação tridimensional rígida da parede celular. A pressão osmótica interna da bactéria causa o rompimento da célula bacteriana, pois a parede não é mais uma barreira eficaz.

Além disso, em alguns microrganismos, os β-lactâmicos inibem o inibidor (desrepressão) de uma autolisina bacteriana endógena (amidase N-acetilmuramil-L-alanina), a qual, quando ativada, leva à lise da parede celular bacteriana, iniciando o *suicídio* bacteriano. Os microrganismos que perdem esse sistema da autolisina, podem tornar-se tolerantes a antibióticos, convertendo este em bacteriostático, em vez de bactericida. Os glicopeptídeos inibem a síntese da parede celular de bactérias gram-positivas através da ligação com a porção D-alanil-D-alanina dos precursores do peptídeo muramil, para inibir a ação da transglicosilase e da transpeptidase em estágio imediatamente antes do qual os β-lactâmicos atuam.

Alteração na Integridade da Membrana Celular

A polimixina B rompe a integridade da membrana celular através do deslocamento de Ca^{++} e Mg^{++} de grupos fosfato da membrana lipídica. Os peptídeos catiônicos antimicrobianos fazem parte do mecanismo de defesa natural da pele e da mucosa dos humanos e atuam rompendo a integridade da parede celular ou da membrana, afetando o componente lipopolissacarídeo das gram-negativas, o que cria "buracos" na parede ou membrana do microrganismo.

Inibição da Síntese de Proteínas Ribossomais

Os macrolídeos ligam-se ao sítio P da subunidade ribossomal 50S para inibir a síntese de proteínas dependente de RNA através da inibição da peptidil transferase, ou aumentando a dissociação da peptidil RNAt do ribossomo. A clindamicina liga-se de forma semelhante à mesma subunidade 50S e pode competir com os macrolídeos por esse sítio. A resistência cruzada entre esse dois diferentes antibióticos é comum. As tetraciclinas ligam-se à subunidade ribossomal 30S para bloquear a síntese de proteínas ribossomais ao impedir a ligação do tRNA ao mRNA no ribossomo. Os aminoglicosídeos ligam-se à subunidade 30S para inibir a síntese de

TABELA **38-1**

Mecanismos de Ação dos Antibióticos Comuns

ANTIMICROBIANOS	MECANISMOS
Inibidores da Síntese da Parede Celular	
β-lactâmicos	Inibem as PBPs responsáveis pela estrutura tridimensional final da parede celular bacteriana rígida; iniciam a atividade da autolisina
Glicopeptídeos	Complexa-se com o precursor do peptídeo muramil para bloquear o efeito das enzimas transglicosilase e transpeptidase no estágio imediatamente anterior aos β-lactâmicos
Alteração da Integridade da Membrana Celular	
Polimixinas	Rompem a integridade osmótica da membrana celular, através do deslocamento de metais bivalentes dos fosfatos da membrana lipídica
Peptídeos catiônicos antimicrobianos	Rompem a integridade da membrana celular, causando "buracos" na membrana
Inibição da Síntese de Proteína Ribossomal	
Macrolídeos	Inibem a peptidil transferase; aumentam a dissociação do peptidil tRNA do ribossoma
Lincosaminas	Ligam-se ao mesmo sítio ribossomal P que o ribossomo 50S, assim como os macrolídeos
Tetraciclinas	Inibe a ligação do tRNA ao mRNA na subunidade 30S ribossomal
Aminoglicosídeos	Ligam-se à subunidade ribossomal 30S; induzem a formação de proteínas letais
Estreptograminas	Ligam-se à subunidade ribossomal 50S, impedindo a extrusão do peptídeo do ribossoma
Oxazolidinonas	Inibem o complexo de iniciação necessário para a tradução bacteriana
Inibidores da Síntese de Ácido Nucleico	
Metronidazol	Redução intracelular para formar compostos nitro, nitroso e hidroxilamina, que causam danos ao DNA
Fluorquinolonas	Inibem a topoisomerase V e a DNA girase, impedindo o superenovelamento e replicação do DNA; afetam o sistema SOS de reparo, resultando em crescimento não equilibrado, formação de vacúolos, filamentação e lise
Inibidores da Síntese do Ácido Fólico	
Sulfonamidas	Inibem a síntese do ácido fólico, através do bloqueio da conversão de PABA ao ácido diidrofólico; inibem a diidropteroato sintase
Trimetoprima	Bloqueia a próxima etapa da síntese do ácido fólico através da inibição da conversão do ácido diidrofólico a ácido tetra-hidrofólico; inibe a diidrofolato redutase

Obtido de Pallasch TJ: Global antibiotic resistance and its impact on the odontológica community, *J Calif Dent Assoc* 28:215-233, 2000; Salyers AA, Whitt DD: *Bacterial pathogenesis: a molecular approach*, Ed 2, Washington, DC, 2002, ASM Press
PABA, ácido *p*-aminobenzoico; *PBPs*, proteínas ligantes de penicilina.

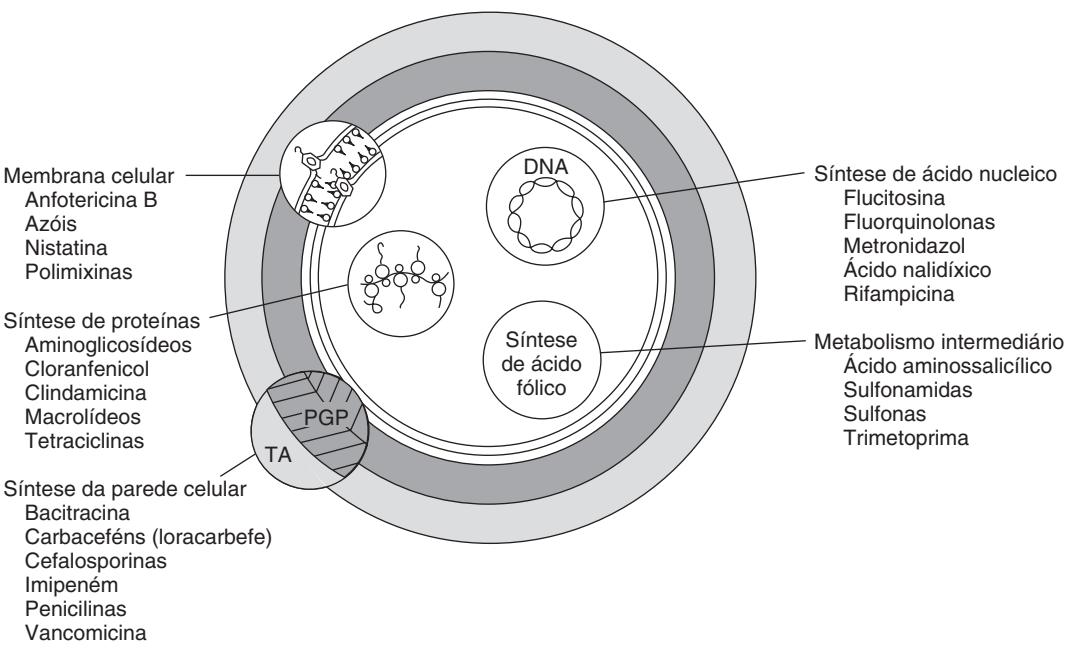


FIGURA **38-1** Sítio e mecanismos de ação dos agentes antimicrobianos. *PGP*, peptídeoglicana; *TA*, ácido teicoico.

proteínas ribossomais, mas também podem induzir a formação de proteínas bactericidas anormais. As estreptograminas (quinupristina-dalfopristina) ligam-se a dois sítios diferentes na subunidade 50S do ribossoma 70S para impedir que cadeias peptídicas recém-sintetizadas sejam expulsas do ribossomo. A oxazolidinona, a linezolida, liga-se ao ribossomo 50S próximo à interface com a subunidade 30S para impedir a formação do complexo de iniciação necessário para a tradução bacteriana.

Inibição da Síntese de Ácido Nucleico

Em anaeróbios obrigatórios estritos sensíveis, o grupamento 5´-nitro do metronidazol é reduzido pela nitrorredutase a compostos tóxicos para a célula, nitríco, nitroso ou hidroxilamina, que causam danos ao DNA ou inibem sua síntese. As fluorquinolonas inibem a topoisomerase IV e a DNA girase que controlam a forma superenovelada do DNA e a replicação, a recombinação e o reparo do DNA. As fluorquinolonas podem também induzir resposta SOS, que é constituída por um sistema de reparo do DNA (resposta bacteriana ao dano no DNA), que normalmente funciona inibindo a divisão celular para impedir a replicação do DNA danificado. Quando o sistema de reparo SOS é alterado pelas fluorquinolonas, pode ocorrer crescimento desequilibrado, vacúolos, filamentação e lise celular.

Inibição da Síntese de Ácido Fólico

As sulfonamidas e a trimetoprima são antimetabólitos que inibem etapas sequenciais na síntese bacteriana de ácido fólico, que é essencial para a transferência de um carbono na síntese do ácido nucleico. As células de mamíferos não sintetizam ácido fólico, mas o obtém do ambiente. As sulfonamidas são análogos estruturais do ácido *ρ*-aminobenzoico (PABA) e bloqueiam a conversão do PABA em ácido hidrofólico, através da inibição da ácido tetradiidropteroato sintetase, que possui maior afinidade pelas sulfonamidas do que pelo PABA. A trimetoprima bloqueia a próxima etapa da síntese do ácido fólico através da inibição da diidrofolato redutase, que catalisa a conversão do ácido diidrofólico em ácido tetra-hidrofólico.

RESISTÊNCIA MICROBIANA AOS ANTIBIÓTICOS

A resistência microbiana aos antibióticos tornou-se o principal fator para determinação de quando e qual antibiótico deverá ser utilizado, sua dosagem e a duração do tratamento. Também despertou interesse renovado na farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos.

Foram desenvolvidos procedimentos visando à redução dos microrganismos patogênicos resistentes a antibióticos, incluindo a educação dos profissionais de saúde e público geral, melhora das técnicas de lavagem das mãos, melhor controle das infecções hospitalares, isolamento de pacientes infectados por bactérias altamente resistentes, controle do uso dos antibióticos em hospitais através de formulários e supervisão do farmacêutico e remoção dos antibióticos para promoção do crescimento em animais agrícolas. Muitos desses programas tiveram mínimo efeito para serem documentados.

Toda a resistência microbiana é local; os padrões e extensão dessa resistência são determinados pelo uso de antibióticos em determinada comunidade. O que é verdade na Flórida pode não ser verdade em Los Angeles, ou em Paris, Londres, Roma ou Nova Deli. Se as tetraciclinas são amplamente utilizadas em determinada comunidade para tratamento da acne ou doença de Lyme, é provável que haja alto nível de resistência a esses fármacos naquele local. Se não, o nível de resistência microbiana provavelmente será baixo. Se um antibiótico ou seu análogo for amplamente utilizado na agricultura, isso pode influenciar fortemente os padrões de resistência – a ponto de render um novo antibiótico muito menos útil. Em Taiwan, a virginiamicina (estreptogramina) foi utilizada por mais de duas décadas como promotor de crescimento na ração de animais. Quando a quinupristina-dalfopristina, uma nova estreptogramina, foi testada em amostras bacterianas de humanos, antes da sua introdução na clínica, mais de 50% de alguns patógenos já eram resistentes a esse fármaco. Os antibióticos são verdadeiramente fármacos socialmente aceitos, que afetam cumulativamente o indivíduo que está recebendo o fármaco e muitos outros também.[50]

Os microrganismos desenvolveram sete mecanismos de evasão das ações bactericidas ou bacteriostáticas dos antibióticos: (1) inativação enzimática, (2) modificação/proteção do sítio-alvo, (3) acesso limitado do antibiótico (alteração da permeabilidade da membrana celular), (4) efluxo ativo do fármaco, (5) falha de ativação do antibiótico, (6) uso de fatores de crescimento alternativos e (7) superprodução de sítios-alvo (Tabela 38-2).[69,88]

A inativação enzimática é um dos métodos mais comuns e é representado pela hidrólise da β-lactamase da penicilina e cefalosporinas e acetiltransferases que inativam o cloranfenicol, os aminoglicosídeos e as tetraciclinas. As alterações nos sítios-alvo incluem mutações pontuais nos ribossomos para tetraciclinas, macrolídeos e clindamicina; alterações na DNA girase e na topoisomerase para as fluorquinolonas; e modificações nas PBPs para VGS e pneumococos. A maioria dos microrganismos desenvolveu

TABELA 38-2

Mecanismos de Resistência aos Antibióticos

MECANISMOS	FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS E EXEMPLOS DE MECANISMOS
Inativação enzimática do antibiótico	β-lactâmicos pelas β-lactamases
	Aminoglicosídeos pelas enzimas modificadoras de aminoglicosídeos
	Cloranfenicol pelas acetiltransferases
	Estreptograminas pelas acetiltransferases
	Tetraciclinas por oxidação enzimática
Modificação/proteção do sítio-alvo	β-lactâmicos: alterações nas PBPs
	Fluorquinolonas: alterações na DNA girase ou na topoisomerases
	Rifampicina: alterações da RNA polimerase
	Sulfonamidas: alterações na diidropteroato sintase
	Trimetoprima: alterações na diidrofolato redutase
	Agregado dos genes de macrolídeo — lincosamida — estreptogramina B (MLS_B): metilação da adenina no RNAr 23S
	Glicopeptídeos: mudança de D-Ala-D-Ala para D-Ala-D-lactato na parece celular
	Tetraciclinas: proteção ribossomal
Limitação do acesso do antibiótico	β-lactâmicos, fluorquinolonas, maioria dos antibióticos: alteração nas porinas da membrana externa
	Maioria dos antibióticos: redução do transporte de membrana
Efluxo ativo do antibiótico	Tetraciclinas: genes *tet*
	Fluorquinolonas: genes *NorA*
Falha ao ativar o antibiótico	Metronidazol: redução da produção de flavodoxina
Utilização de fatores de crescimento alternativos	Auxotrofos enterocócicos
Superprodução de sítios-alvo	Sulfonamidas: superprodução de PABA
	Bacilos entéricos: superprodução de β-lactamases

Obtido de Polk R: Optimal use of modern antibiotics: emerging trends. *Clin Infect Dis* 29:264-274, 1999; Smith H: Host factors that influence the behavior of bacteria pathogens in vivo, *Int J Med Microbiol* 290: 207-213, 2000.
PABA, ácido *p*-aminobenzoico; *PBPs*, proteínas ligantes de penicilina.

maneiras de alterar sua parede celular ou a permeabilidade de sua membrana para limitar o acesso do antibiótico ao seu receptor através da destruição de proteínas de sua membrana externa ou através do fechamento de canais de seus poros. Alterando o acesso do antibiótico ao interior da célula, em geral não se confere nível de resistência muito alto ao microrganismo e isso precisa ser combinado com outro mecanismo para um potencial de resistência significativo. Centenas de proteínas de efluxo que expulsam restos de produtos da célula microbiana estão disponíveis e agora sofreram adaptações ao longo do tempo para eliminar especificamente antibióticos do interior da célula de modo tão rápido quanto eles estejam entrando. Os enterococos podem escapar da destruição devido ao desenvolvimento de necessidades metabólicas de crescimento alternativas (auxotrofia). A resistência às sulfonamidas pode ocorrer através de superprodução de PABA, e, alguns microrganismos entéricos conseguem evadir-se da ação dos β-lactâmicos através da superprodução de β-lactamases (hiperprodutores de β-lactamase).

A tolerância aos antibióticos ocorre quando o antibiótico não destrói mais o microrganismo, mas meramente inibe seu crescimento ou multiplicação. Microrganismos tolerantes começam a crescer depois da remoção da terapia com o antibiótico, enquanto os microrganismos resistentes multiplicam-se na presença do antibiótico. Geralmente, a tolerância é causada pela perda da atividade da autolisina através de falha em criar ou mobilizar as enzimas autolíticas. A tolerância à vancomicina *em S. pneumoniae* é única; a mutação no sistema sensorial de resposta controla a atividade da autolisina bacteriana.

Muitos especialistas concordam que o principal fator no desenvolvimento e manutenção da resistência aos antibióticos em microrganismos é sua capacidade para eliminar microrganismos sensíveis e permitir que os resistentes se multipliquem e dominem. Embora esse processo de seleção seja crucial, outros fatores também contribuem para esse fato. O esquema prolongado de utilização do antibiótico é comumente preconizado para destruir todas as cepas resistentes ou prevenir resistência reforçada (desenvolvimento de resistência através da série de mutações que ocorrem ao longo de inúmeras gerações na multiplicação microbiana). Teoricamente, se o antibiótico é administrado por tempo suficiente, todos esses mutantes são expostos ao antibiótico e eliminados durante a divisão celular. Essa é a lógica para a administração de todo o antibiótico prescrito, em vez de interromper o tratamento quando o paciente apresenta melhoras. Esse conceito é falso por três razões: (1) as mutações microbianas raramente ocorrem durante o tratamento com o antibiótico; (2) a resistência reforçada ocorre mesmo quando o antibiótico é administrado por longo período[4]; e (3) a maioria das resistências a antibióticos é obtida pela transferência de material genético entre microrganismos, o que é fortemente induzido com a utilização do antibiótico por uso prolongado e doses baixas.[50] A terapia antibiótica combinada contra a resistência reforçada, vista no *Mycobacterium tuberculosis,* é única para microrganismo, e não deve ser extrapolada para todos os microrganismos. Além disso, a diretriz "tome todo o antibiótico" assume que o prescritor saiba a exata duração da infecção, o que é impossível.

A ocorrência de resistência microbiana é mais propícia quando são utilizadas doses abaixo do nível terapêutico – doses que não destroem ou inibem o microrganismo, mas permitem que este perceba que a substância química é ameaça à sua sobrevivência, e que este reaja através de mutações para resistência, aquisição ou transferência de genes de resistência/fatores de virulência ou indução (expressão) de genes de resistência latentes.[32,50] O trato gastrintestinal é um grande reservatório para a transferência rápida de genes de resistência dentro e entre espécies de microrganismos entéricos;[93] esse processo é altamente estimulado por antibióticos que induzem a expressão ou transferência de genes de resistência, tais como as tetraciclinas, imipenem, cefoxitina e ácido clavulânico.[82]

As bactérias que transportam genes de resistência podem ter redução no seu "ajuste" (certo custo biológico) que resulta em taxas de crescimento mais lentas, perda de virulência e aumento da carga biológica (síntese de ácidos nucleicos). Entretanto, estudos indicam que muitas bactérias podem adaptar-se a essa nova carga genética ou ainda necessitem dos genes de resistência para a sobrevivência. Se essa situação se torna comum, a remoção do antibiótico do ambiente teria pouco efeito na redução da resistência em hospitais ou na comunidade, a ponto de já ter sido alcançada por alguns microrganismos.

MECANISMOS ESPECÍFICOS DE RESISTÊNCIA

β-lactamases

O mecanismo adquirido mais importante para a resistência aos β-lactâmicos, principalmente em microrganismos gram-negativos, é a produção de diferentes β-lactamases que hidrolisam o anel β-lactâmico para formar um metabólito linear incapaz de ligar-se às PBPs. Em 1984, eram conhecidas 19 β-lactamases codificadas por plasmídeos; atualmente, o número é superior a 340 β-lactamases codificadas por cromossomos ou plasmídeos – 70 de TEM-1 e TEM-2 e 20 de SHV subtipo 1.[11]

As β-lactamases foram diferentemente classificadas por Richmond-Sykes (I a V), Ambler (A a D) e Bush (1 a 4).[11] A enzima β-lactamase pode ser codificada por cromossomos ou facilmente transferida através de elementos de transposição. Muitas são do tipo TEM (obtida de um paciente cujo nome era Temoniera, na Grécia, do qual a β-lactamase foi isolada no início da década de 1960) ou do tipo SHV (sulfidril variável).[11] A mais urgente dificuldade, em relação às β-lactamases, é sua ampla disseminação em todo o ambiente microbiano, capacidade de movimentar-se entre microrganismos muito diferentes, tendência a inibir rapidamente novos agentes antibióticos e constante aumento na resistência aos inibidores de β-lactamases (ácido clavulânico, sulbactam e tazobactam). As β-lactamases já foram observadas em inúmeros patógenos, tanto gram-positivos quanto gram-negativos. A convivência de estafilococos e enterococos na pele humana, em hospitais, provavelmente levou à incorporação dos genes da β-lactamase pelos enterococos, após estes microrganismos terem evitado essa transferência por bilhões de anos.

As mutações pontuais apareceram mais recentemente nas β-lactamases do tipo TEM e SHV, resultando em β-lactamases de amplo espectro na *Klebsiella pneumoniae,* que hidrolisa as mais recentes cefalosporinas (cefotaxima, ceftazidina, cefepima) e aztreonam. Alguns microrganismos entéricos (*Escherichia coli*, *Citrobacter freundii*, *K. pneumoniae, Proteus mirabilis)* podem produzir grandes quantidades de β-lactamase do tipo TEM (hiperprodutores de β-lactamase), que pode sobrepor-se aos inibidores de β-lactamases. As metalo-β-lactamases possuem espectro mais amplo de atividade inibitória e hidrolisam todos os antibióticos β-lactâmicos, exceto os monobactâmicos (aztreonam) e não são inibidas por nenhum dos inibidores de β-lactamases disponíveis atualmente.

A primeira β-lactamase codificada por plasmídeo com capacidade de hidrolisar cefalosporinas foi denominada β-lactamase de espectro estendido (ESBLs).[13] Esses microrganismos ESBL também eram resistentes a aminoglicosídeos, tetraciclinas e trimetoprima/sulfonamidas.[13] Os ESBLs causam resistência a cefalosporinas de terceira geração (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima) e monobactâmicos (aztreonam), mas são sensíveis a cefamicinas (cefoxitina, cefotetana) e carbapenens (imipenem, meropenem, ertapenem). Esses ESBLs são transmitidos horizontalmente através de elementos genéticos móveis de comidas, animais ou membros dessa família e induzem mais mortalidade do que bacilos entéricos, sem esses ESBLs.[77]

Bombas de Efluxo de Antibióticos para Múltiplos Fármacos

Um mecanismo no qual a bactéria move o antibiótico para fora da célula, assim que ele entra, foi primeiramente detectado em *E. coli* por Levy, em 1978; o primeiro gene (*qac*A) codificante de uma proteína de efluxo multifármaco foi subsequentemente detectada em uma amostra de *S. aureus.*[69] Atualmente, mais de 50 sistemas desse tipo já foram descritos, e essas proteínas transportadoras da membrana citoplasmática (bombas de efluxo multifármacos) provavelmente evoluíram para proteger a célula da invasão por compostos químicos desconhecidos e permitir a secreção de produtos

metabólicos celulares.[110] As bombas de efluxo operam em *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Bacillus subtilis*, *Pasteurella multocida*, *Neisseria gonorrheae*, micobactérias e enterococos.[110] No caso das tetraciclinas, essas bombas de efluxo são o principal mecanismo de resistência e também estão se tornando o mesmo para as fluorquinolonas.[110] As bombas de efluxo são classificadas em cinco principais grupos: (1) principal superfamília facilitadora; (2) família das pequenas proteínas multifármacos-estafilocócicos-resistentes; (3); *família resistência-nodulação-divisão celular*; (4) bloco superfamília ligada à adenosina 5´-trifosfato; e (5) família da extrusão de multifármacos e compostos tóxicos.[110]

Essas proteínas de efluxo transportadoras codificadas por plasmídeos ou cromossomos podem ser específicas para antibióticos e substratos de produtos metabólicos, e são reguladas por inúmeros genes e produtos de genes. Os repressores também estão presentes e são altamente regulados para prevenir a superprodução acidental das bombas de efluxo. As tetraciclinas desreprimem esse sistema, levando à superprodução de proteínas de efluxo e aumentando a resistência a eles mesmos e a qualquer outro antibiótico transportado por essas proteínas.[81]

Elementos de Transposição

Os microrganismos possuem três mecanismos para modificação genética: (1) alterações locais nos nucleotídeos do genoma, (2) rearranjo de sequências genômicas e (3) aquisição horizontal de DNA proveniente de outros microrganismos. Tais alterações genéticas possibilitaram sua evolução e sobrevivência pelos ultimos 3,5 bilhões de anos. O rearranjo de genes e, principalmente, a aquisição de novas informações genéticas são frequentes e, atualmente, são os principais mecanismos de controle de resistência microbiana aos antibióticos.

Em 1950, McClintock descreveu elementos controláveis que não seguiam as leis mendelianas da genética e adquiriram existência independente (genes egoístas, genes saltadores). No início da década de 1970, Hedges e Jacob usaram pela primeira vez o termo *transposon* para um elemento genético móvel que conferia resistência à ampicilina. Os microrganismos são capazes de adquirir novas informações genéticas através de três mecanismos – transformação, transdução e conjugação – e utilizam inúmeros elementos de transposição, como bacteriófagos, transposons, integrons e plasmídeos.

Durante a transformação, a bactéria adquire um DNA "nu" do ambiente para ser incorporado ao seu genoma. Essas transformações genéticas não são comuns e necessitam de circunstâncias únicas, envolvendo genes, ligações, absorção e integração. Pelo menos 50 bactérias são suficientemente competentes para adquirir genes presentes no ambiente provenientes de outros microrganismos, plantas, leveduras e animais. O *S. pneumoniae* e VGS possuem sítios de reconhecimento no DNA e um peptídeo *quorum-sensing* (peptídeo estimulador de competência), que permite a aquisição dos genes um do outro, quando liberados no ambiente no momento de sua morte. Devido ao fato de coabitarem a orofaringe e de a resistência à penicilina ocorrer em etapas, com mutações nos aminoácidos, em pelo menos quatro PBPs para resistência a altas concentrações de penicilina, provavelmente essa resistência evoluiu ao longo de muitos anos, indicando que a transformação é um mecanismo de alteração genética lento, porém altamente eficiente.

A transdução é a movimentação de DNA de uma bactéria para outra intermediada por bacteriófago (vírus de bactérias). A conjugação é a transferência de informação genética através de plasmídeos ou transposons para outros microrganismos, geralmente por contato físico, através do *pilus* sexual em microrganismos gram-negativos, e estimulada por diversos ferormônios (pequenos peptídeos). Os elementos móveis, geralmente, necessitam de combinação sítio-específica, mas não identidade segmentar de DNA, permitindo ampla movimentação do DNA. Elementos móveis de vários tipos incluem os bacteriófagos, transposons, plasmídeos, integrons e agentes de evasão.

Os transposons são segmentos de DNA incapazes de replicar-se, mas podem transferir-se entre plasmídeos, bacteriófagos e cromossomos. Os transposons podem recrutar quantos genes forem necessários para seu propósito, e os mecanismos de controle desse processo são desconhecidos. É terrível que nós saibamos tão pouco sobre um sistema que possui tanto potencial para alterações genéticas. Entre 30% e 40% do genoma humano é composto por sequências de elementos de transposição ou sequências genéticas diretamente derivadas destes.[23]

Os plasmídeos podem ser conjugativos (autotransmissíveis) ou não conjugativos (incapazes de efetuar sua própria transferência), e podem ser de curto alcance (replicam em apenas um ou dois hospedeiros). Concentração muito alta de plasmídeos, em um mesmo hospedeiro, geralmente é intolerável em razão do alto custo energético para ser mantida; os plasmídeos possuem sistema de autorregulação (íntrons) que permite que eles determinem sua própria taxa de replicação.

Os plasmídeos também podem ser constitutivos (informação contínua) ou induzíveis (formados apenas quando estimulados ou induzidos por um químico diferente). Os plasmídeos carregam genes de resistência e de virulência, ou ilhas de patogenicidade, que transportam todos os componentes necessários para causar dano direto ao hospedeiro ou iniciar as respostas do hospedeiro, como inflamação, que vão causar danos ao mesmo. Os plasmídeos são comuns em *Bacteroides*, *Porphyromonas* e *Provotella* provenientes de amostras orais e gastrintestinais.

Os pesquisadores tinham esperanças de que os genes de resistência e seus transportadores poderiam causar um problema de ajustamento para a bactéria, a ponto de que, se a bactéria não fosse mais exposta ao antibiótico, ela perderia esses genes de resistência. Entretanto, esses genes podem tornar-se tão importantes para as funções bacterianas, que se tornariam permanentes. As bombas de efluxo de tetraciclina podem tornar-se necessárias para a sobrevivência bacteriana, funcionando na troca de Na^+-K^+ através da membrana bacteriana[6] O problema é agravado quando o gene de resistência para um antibiótico em particular torna-se parte de um integron que contém matriz gênica de resistência múltipla a antibióticos. A eliminação de um antibiótico é inútil; todos os antibióticos precisam ser eliminados do ambiente para que o integron se perca.

Integrons

A resistência aos antibióticos aumentou, posteriormente, com a descoberta do integron, um elemento genético que captura e dissemina genes através da integração sítio-específica do DNA (genes grupais) que podem mediar resistência, virulência e funções bioquímicas.[79] Os integrons possuem três genes codificantes distintos que codificam a enzima integrase, um sítio de recombinação e um elemento promotor.[79] Os integrons assemelham-se a produtos integrados por um sistema de computador; eles transportam determinantes de resistência para garantir a ampla disseminação gênica.

Cada gene é um pacote e, geralmente, cinco compõem um integron.[79] Superintegrons já foram isolados em *Vibrio cholerae*, que possui centenas de genes grupais que codificam inúmeras funções bacterianas além daquelas associadas à resistência e à virulência. Já foram identificados genes grupais para todos os antibióticos, exceto para as fluorquinolonas, e eles existem para compostos quaternários de amônia. Os integrons não podem promover sua própria transferência devido à ausência de genes transportadores, porém estão comumente associados aos transposons e plasmídeos conjugativos.

Transferência Horizontal de Genes

A transferência horizontal de genes (HGT), também conhecida como *transferência lateral de genes*, foi de grande impacto para a excepcional diversidade e sobrevivência do mundo microbiano. Os antigos integrons, bacteriófagos, plasmídeos, transposons e agora as regiões comuns, com sequências de inserção, alteraram o modo de vida clonal dos procarióticos[95] e permitiram a captura de genes e a disseminação do conjunto global de genes.[8] Esses elementos bacterianos móveis transportam-se de uma célula bacteriana para outra, através da conjugação e transdução na forma circular, geralmente de DNA de fita dupla, e, através do *pilus* sexual, que funciona como extensão da célula doadora para a célula receptora. Tecnicamente, existe uma terceira forma de transferência de DNA, que seria através da transformação pela incorporação de fragmentos de DNA "nu" de células rompidas presentes no fluido extracelular por certas células "competentes".

Estes elementos genéticos móveis incluem plasmídeos, transposons, bacteriófagos, integrons e regiões comuns, com sequências de inserção que se deslocam de célula bacteriana em célula bacteriana ou, quando translocados, de vários sítios de DNA dentro da célula bacteriana.[8] Estes elementos de DNA transportam genes de resistência a antibióticos, toxinas de metais pesados e determinantes de virulência, e podem, também, induzir ou reparar erros no DNA.[8]

A HGT compreende dois processos que movimentam material genético de uma bactéria para outra para ativar características fenotípicas únicas, ou para a translocação de genes de um local (plasmídeos) para outro (cromossomos).[59] A combinação dos integrons, transposons e elementos de inserção resulta na formação de ilhas de resistência microbiana.[59] As sequências de inserção são elementos genéticos móveis que promovem e translocam genes, e são inseridas em transposons para mobilizar DNA dos genes de resistência para β-lactamase do tipo CTX-M.[59]

A HGT facilita o rearranjo genômico, destruições e inserções para permitir a adaptação a mudanças no ambiente, e é induzida por antimicrobianos, metais e contaminantes orgânicos (estresse ambiental).[7] Esse favorecimento da transferência genética ocorre em quatro etapas: (1) empacotamento do ácido nucleico para transferência através da excisão e circularização dos transposons, (2) transferência do DNA através do contato com a célula receptora (conjugação), (3) entrada na célula e integração com o DNA cromossômico do hospedeiro e (4) transferência do DNA cromossômico ou elementos replicativos para as células-filhas e gerações subsequentes.[7]

RESISTÊNCIA NOS PRINCIPAIS PATÓGENOS MICROBIANOS

Streptococcus pneumoniae

A resistência microbiana aos antibióticos em *S. pneumoniae* é, em grande parte, devida ao fato de o microrganismo ser responsável por 3.000 casos de meningite, 50.000 casos de bacteremia, 500.000 casos de pneumonia e 2 milhões de casos de otite média anualmente nos Estados Unidos, e de 3 a 5 milhões de óbitos anualmente no mundo todo.[69] A resistência às sulfonamidas foi primeiramente detectada em 1943 e à penicilina, no final da década de 1960, na Austrália e Nova Guiné. O mecanismo de resistência à penicilina é uma única mutação pontual na PBP2x ou PBP2b, com a PBPa alterada, sendo necessário também mutação da PBP2x (o microrganismo tem seis PBPs).

A alta resistência à penicilina (geralmente na concentração plasmática ≥2 μg/mL) é observada em 14% das amostras americanas, 6,8% das amostras canadenses, 10,4% das amostras europeias e 17,8% das amostras asiáticas (Pacífico).[38] A resistência do pneumococcos à penicilina pode variar significativamente de acordo com a área geográfica: 38,8% no Tennessee, 15,3% em Maryland, 65,3% no Japão, 60,8% no Vietnã, 15,6% a 38,2% na América Latina e 79,9% na Coreia.[69]

A tolerância à vancomicina foi detectada em uma amostra causadora de um quadro de meningite, com alto nível de resistência à quinupristina-dalfopristina e à cefotaxima. Atualmente, a resistência à tetraciclina em *S. pneumoniae* é baixa, porém vem aumentando com o passar do tempo, o que pode causar problema significativo devido ao fato de a doxiciclina ter se tornado fármaco importante para o tratamento de pneumonia, na comunidade e adquirida de maneira nosocomial, causada pelo *S. pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Legionella pneumophyla* e *Chlamidia pneumoniae.*

Estafilococos Resistentes à Meticilina

Em 1999, em revisão de mais de 10.000 infecções sanguíneas, em 49 hospitais americanos, o *S. aureus* foi responsável por 16%, e os CoNS, por 32% de todas as amostras, sendo que a maioria dos CoNS mostrou-se resistente à meticilina.[69] Algumas amostras foram suscetíveis somente à vancomicina; outra à quinupristina-dalfopristina; e, ainda outras, a outros agentes mais antigos, como macrolídeos, tetraciclinas, aminoglicosídeos, rifampicina, clindamicina, sulfonamidas e fluorquinolonas. O mecanismo de resistência à meticilina é uma alteração na PBP2 (PBP2a ou PBP2´) conferida pelo gene *mec*A, que resulta em afinidade de ligação mais baixa da meticilina à PBP2a. Esse tipo de resistência necessita da cooperação dos sítios de PBP2 e PBP2a e de duas enzimas, uma natural e outra obtida do ambiente.

O primeiro isolado de MRSA foi detectado no Reino Unido, em 1961, e o MRSA continuou sendo raro nos Estados Unidos, até 1976. O MRSA espalhou-se pelos hospitais através de secreções nasais, das mãos, de uniformes, roupas de cama, correntes de ar, fomitos e furúnculos. A narina anterior é o sítio primário de *S. aureus* em humanos, com 80% das pessoas sendo portadoras intermitentes ou persistentes e, possivelmente, 25% dos indivíduos saudáveis são colonizados com CoNS. Altas concentrações de estafilococos também são encontradas na garganta, axilas e peritônio (virilha e parte anterior da coxa).

Enterococos

Das 17 espécies de enterococos encontradas na cavidade oral, trato gastrintestinal e geniturinário de humanos, os *Enterococcus faecalis* são responsáveis por 90% das infecções, e o *E. faecium* é responsável por aproximadamente 10%.[69] As infecções por enterococos são exemplos clássicos de microrganismos comensais inofensivos, que foram se tornando patógenos graves devido à aquisição de genes múltiplos de resistência.

Os enterococos são intrinsecamente resistentes a cefalosporinas e possuem diferentes níveis de resistência a aminoglicosídeos, macrolídeos, tetraciclinas e clindamicina. A resistência à vancomicina, principalmente em *E. faecium*, tem sido de grande preocupação desde a década de 1980. Os enterococos são responsáveis por 800.000 infecções nosocomiais anualmente nos Estados Unidos, com mais de 50% sendo causada por *E. faecium* resistentes à vancomicina; a resistência em bacteremias causadas pelo *E. faecium* é superior a 90%. Atualmente, nos Estados Unidos, 17% das cepas de enterococos são resistentes à vancomicina.[52]

As infecções causadas por enterococos resistentes à vancomicina (VRE), principalmente do tipo sanguínea, vem se tornando muito difíceis de serem tratadas. A doxiciclina foi licenciada recentemente para tratamento de VRE.[52] A resistência dos enterococos é ainda mais complicada pelo fato de (1) os estreptococos, estafilococos e enterococos frequentemente compartilharem o mesmo gene de resistência; (2) a β-lactamase dos enterococos é idêntica à dos estafilococos, indicando o compartilhamento de informação genética; (3) os enterococos podem transferir genes de resistência, principalmente o gene de resistência à vancomicina para os estafilococos e outros microrganismos, *in vitro* e em modelos animais; (4) os estafilococos e os enterococos coabitam a pele; e (5) existe a possibilidade de a resistência à vancomicina aparecer em muitos VGS.[69]

Helicobacter pylori

Gastrite crônica, úlcera péptica e câncer gástrico já foram associados ao *H. pylori*. Dependendo da região geográfica e da prevalência do uso de antibióticos, relatórios alarmantes vêm surgindo sobre a resistência a todos os agentes antibióticos utilizados no seu tratamento, incluindo metronidazol, claritromicina, tetraciclina e amoxicilina. A resistência ao metronidazol adquirida através da diminuição da capacidade de reduzir seu grupamento nitro varia de 10% a 50% em países desenvolvidos e até 100% em países em desenvolvimento, onde o metronidazol é amplamente utilizado para o tratamento de doenças de origem parasitária. A resistência à amoxicilina varia de 0% na Holanda a 18% no México, até 72% em Xangai, na China. A resistência à claritromicina varia de 1,7% na Holanda, até 10% a 12% nos Estados Unidos, chegando a 24% no México.

A tetraciclina foi adicionada mais recentemente aos esquemas de antibióticos, e as taxas de resistência variam de 0% na Holanda, 5,3% na Coreia e 58,8% em Xangai, na China, com a preocupante possibilidade de os *H. pylori* resistentes à tetraciclina apresentarem resistência cruzada com o metronidazol. A resistência ao metronidazol em *H. pylori* pode reduzir a eficácia da terapia em 37,7%, e a resistência à claritromicina pode reduzi-la em 55%.[25] É difícil justificar o uso generalizado do metronidazol sistêmico e da tetraciclina, no tratamento de patologias relativamente triviais, que

respondem ao tratamento mecânico, como a periodontite, quando tal prática pode levar à resistência de microrganismos responsáveis por doenças muito mais graves, como úlcera péptica e câncer gástrico.

Vírus da Imunodeficiência Humana

A terapia atual para a infecção pelo HIV é denominada terapia antirretroviral altamente eficaz (HAART) (Cap. 40), com a combinação de fármacos que interferem em diversas etapas do ciclo replicativo viral, incluindo inibidores da transcriptase reversa, inibidores de proteases e os novos inibidores de integrase, que impedem o HIV de unir-se ao genoma da célula hospedeira. Surgiram dificuldades terapêuticas com o uso desse tipo de tratamento, pelo fato de o vírus aproveitar-se dos linfócitos T CD4 em repouso como reservatório para replicação competente do próprio HIV. Estima-se que sejam necessários mais de 60 anos de HAART para erradicar o vírus desses reservatórios.[69] Nos Estados Unidos, mais de 50% dos indivíduos infectados com HIV, que estão recebendo HAART, apresentam resistência a um ou mais fármacos, e 78% dos indivíduos com carga viral detectável são resistentes a pelo menos um fármaco, englobando cerca de 100.000 pessoas nos Estados Unidos.[99] De 1994 a 2000, 14% dos novos casos de HIV apresentaram uma ou mais mutações no HIV associadas à resistência aos fármacos antirretrovirais; em 2000, já era 27%. Aproximadamente 25% dos recém-infectados, sem ter recebido nenhum tratamento, carregam pelo menos um mutante-chave do HIV que é resistente a algum fármaco.[78]

RESISTÊNCIA A AGENTES ANTIMICROBIANOS ESPECÍFICOS

Vancomicina

A muito temida chegada da resistência à vancomicina nos MRSAs foi observada em El Salvador, Japão, França e Estados Unidos, entre 1996 e 1999.[69] Em razão de os glicopeptídeos (vancomicina, teicoplanina) serem os únicos agentes consistentemente eficientes contra os MRSA, o aparecimento de tal resistência possui o potencial de causar verdadeiro desastre microbiológico, já que 50% das infecções nosocomiais por *S. aureus* e 80% das infecções causadas por CoNS são resistentes à meticilina. Algumas dessas cepas, pelo menos por enquanto, são suscetíveis a estreptograminas, tetraciclinas, sulfametoxazol/trimetoprima, cloranfenicol e fluorquinolonas. Mais recentemente, a resistência a estreptograminas vem sendo descrita em *S. aureus* intermediados por glicopeptídeos. Atualmente, a tolerância à vancomicina tem sido encontrada em *S. pneumoniae*, estreptococos do grupo C, *Streptococcus bovis, Streptococcus mitis, Staphylococcus epidermidis* e *Staphylococcus haemolyticus.* Possivelmente, de 2% a 3% de todas as cepas de *S. pneumoniae* são resistentes à vancomicina.[65] Em 1994, 61% de todos os hospitais pesquisados relataram presença de VRE, comparados com 23% em 1992.[69] A taxa de mortalidade para as infecções sanguíneas causadas por VRE é de 36% *versus* 16% para enterococos sensíveis à vancomicina. A resistência à vancomicina é modulada por cinco genes *(van*A, *van*B, *van*C, *van*D, *van*E*)* espalhados por todos os elementos de transposição.

Um mecanismo de resistência à vancomicina é causado por um terminal alterado da peptideoglicana, que apresenta A-ala-D-lac, em vez da usual D-ala-D-ala, o que resulta na redução da ligação da vancomicina e falha ao impedir a síntese da parede celular rígida.[14] A resistência intermediária à vancomicina em *S. aureus* pode ser causada pela produção de mucopeptídeos anômalos (com sítios falsos de ligação) na parede celular, os quais se ligam à vancomicina e impedem seu acesso ao receptor da peptídeoglicana ou o aumento da peptídeoglicana dentro da parede celular para produzir uma parede celular mais delgada.[15] O mecanismo para a tolerância à vancomicina em *S. pneumoniae* é único em relação a que apenas uma mutação no sistema sensorial de resposta que controla a atividade da autolisina é necessária para destruir a bactéria.[69] Esse sistema sensorial também é necessário para a atividade bactericida dos β-lactâmicos, fluorquinolonas e aminoglicosídeos.

Macrolídeos

No primeiro ano da sua introdução, em 1952, a resistência à eritromicina foi detectada nos Estados Unidos, Japão e Europa; no Boston City Hospital, após 6 meses de utilização, quase todos os estafilococos tornaram-se resistentes ao fármaco. A taxa de resistência global para a eritromicina, atualmente, está alcançando proporções epidêmicas. Nos Estados Unidos, a resistência em *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* alcançou 40% a 60% em algumas regiões. Em Taiwan, onde os macrolídeos são fármacos vendidos sem prescrição médica, as taxas de resistências estão entre as maiores do mundo, 80% para MRSA, 30% para *S. aureus* sensível à meticilina, 58% para *S. pneumoniae* e 42% para *S. pyogenes*. Entre 1995 e 1999, um estudo dos Centers for Disease Control and Prevention isolou 15.481 amostras invasivas de *S. pneumoniae*, com o uso de macrolídeos aumentado de 13% em adultos a 320% em crianças com idade inferior a 5 anos, e a resistência aos macrolídeos nessas amostras aumentou de 10,6%, em 1995, para 20,4%, em 1999.[69]

Em 66 amostras de VGS, a partir do sangue de pacientes com câncer neutropênico, 68,8% delas altamente resistentes à penicilina, também foram resistentes à eritromicina, ocorrendo o mesmo com 43,6% das amostras de *S. mitis*.[69] A capacidade dos VGS de transferir o gene de resistência *mef*A (fenótipo M) para o *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* é muito preocupante, pois 50% a 60% dos VGS existentes na faringe apresentam o fenótipo M. Os VGS podem servir de reservatório para os genes de resistência à eritromicina disponíveis para transferência para vários outros estreptococos.

O principal mecanismo de resistência aos macrolídeos é por meio do gene *erm* (metilase resistente à eritromicina), que codifica uma enzima que catalisa a desmetilação do resíduo bacteriano 2058 do RNA ribossomal 23S, resultando na redução da ligação do macrolídeo a seu sítio receptor ribossomal (mecanismo de proteção ribossomal).[69] Os genes *erm* são constitutivos e induzíveis através da indução da exposição aos macrolídeos de 14 elementos, 15 elementos, mas não aos macrolídeos de 16 elementos. Já foram identificados, aproximadamente, 21 genes *erm*.[84] Os genes *erm*, comumente, são associados a genes de resistência a outros antibióticos, principalmente genes para resistência à tetraciclina (*tet*Q, *tet*M), tornando possível a seleção da resistência a ambos os fármacos com o uso de apenas um deles.

Os genes de resistência aos macrolídeos estão geralmente combinados com genes de resistência às lincosamidas (clindamicina) e estreptograminas (quinupristina-dalfopristina), no agregado MLS_B. Devido ao fato de atualmente a resistência estar sendo detectada em novos análogos cetolídicos dos macrolídeos, surgiu uma nova denominação, a resistência à MLKS (macrolídeo, lincosamida, cetolídeo, estreptogramina). Outros mecanismos de resistência aos macrolídeos incluem efluxo ativo, que é codificado pelos genes *mef*A e *mef*E para macrolídeos com 14 elementos e 15 elementos e também a esterificação por fosforilação ou glicosilação para inativar os macrolídeos.[84]

Fluorquinolonas

A resistência às fluorquinolonas foi detectada logo após sua introdução e era facilmente previsível, pois necessitava de apenas uma mutação pontual, e o seu precursor, o ácido nalidíxico, mostrava rápido desenvolvimento de resistência. Pouca atenção foi dada a esse potencial de causar dificuldades graves com esse grupo de antibióticos. Um dos principais fatores para o aumento epidêmico da diarreia potencialmente fatal associada ao *Clostridium difficile* (CDAD) foi o uso maciço em excesso das fluorquinolonas nos hospitais, resultando em mutação em uma proteína regulatória do *C. difficile* que controla a produção das toxinas A e B.

A resistência às fluorquinolonas é mediada cromossomicamente através de três mecanismos: (1) alteração do alvo devido a mutações pontuais para a DNA girase (serina 83 e aspartato 87 do gene *gyrA*) e topoisomerase IV (serina 79 e aspartato 83 do gene *par*C), (2) bombas de efluxo ativas e (3) redução da permeabilidade devido à perda de proteína F (OmpF) da membrana externa. Ainda não foi detectada nenhuma enzima bacteriana capaz de metabolizar as fluorquinolonas e a significância do plasmídeo de resistência transferível da *K. pneumoniae* é desconhecida. Dentre os microrganismos que apresentam bombas de efluxo estão os VGS,

estafilococos, enterococos, *S. pneumoniae*, a família *Enterobacteriaceae, P. aeruginosa*, *Campylobacter jejunum*, *Bacteroides fragilis* e *N. gonorrhoeae*.

A resistência clínica microbiana às fluorquinolonas, espalhou-se por todo o mundo, necessitando do desenvolvimento de novos agentes que são pouco melhores que os agentes antigos e ainda suscetíveis aos mesmos mecanismos de resistência. No Japão, a resistência à *N. gonorrhoeae* aumentou de 6,6% em 1993-1994 para 24,4% em 1997-1998.[69] Uma única dose de 500 mg de ciprofloxacino aumentou a porcentagem de *E. coli* resistente, no cólon, de 3% para 12%.[112]

Tetraciclinas

A resistência microbiana às tetraciclinas é amplamente disseminada, induzível, transmissível, porém algumas vezes permanente devido ao fato de os genes que conferem a resistência às tetraciclinas estarem comumente associados a outros genes de resistência a antibióticos nos transposons, bacteriófagos e plasmídeos. Nenhum desses genes de resistência será perdido até que todos os antibióticos cuja resistência é conferida pelos genes presentes no elemento de transposição sejam eliminados do ambiente; caso contrário, a tetraciclina pode selecionar as resistências conferidas por todos os genes presentes no elemento de transposição. Pelo fato de as tetraciclinas terem sido redescobertas como terapia eficaz para o tratamento de infecções nosocomiais causadas por VRE e MRSA, e *S. pneumoniae* e *H. pylori* adquiridos na comunidade, o uso indiscriminado da tetraciclina possui dificuldades clínicas potencialmente graves.

Existem três mecanismos que conferem resistência às tetraciclinas: bombas de efluxo do fármaco, proteção ribossomal e inativação enzimática.[17] Já foram caracterizados pelo menos 29 genes diferentes que conferem resistência às tetraciclinas (*tet*), com pelo menos 19 sendo para bombas de efluxo específicas e inespecíficas, 8 para proteção ribossomal e o gene *tet*X para inativação enzimática.[17] Os determinantes de resistência que codificam pelo menos um desses três mecanismos estão presentes na maioria dos gêneros de bactérias.

O principal mecanismo de resistência às tetraciclinas são as bombas de efluxo e os genes *tet*, que codificam pelo menos 300 diferentes proteínas de efluxo[17] e são amplamente distribuídos entre bactérias gram-negativas, e estão associados a grandes plasmídeos conjugativos que transportam genes de resistência para outros antibióticos, metais pesados, toxinas bacterianas e fatores de virulência. Qualquer substância química (fármaco) que se direcione para um desses genes pode direcionar-se para todos eles. Nove genes codificam proteínas ribossomais citoplasmáticas que se ligam ao ribossomo para alterar sua configuração e impedir a tetraciclina de ligar-se a seu receptor[17] A inativação enzimática é codificada pelo gene *tet*X que, atualmente, está presente somente em *Bacteroides*. Mutações nos genes *tet*A e *tet*B promovem resistência por efluxo nas novas glicilciclinas.

Desde a década de 1970, a resistência às tetraciclinas tornou-se comum na família *Enterobacteriaceae*, estafilococos, estreptococos, *Bacteroides*, *H. influenzae* e *P. aeruginosa*, variando de 25% a 97% de todas as amostras.[17] Considerando a associação próxima dos genes de resistência às tetraciclinas com os elementos de transposição, isso não é uma surpresa. Trinta e nove gêneros de bactérias gram-negativas e 23 gêneros de microrganismos gram-positivos adquiriram resistência às tetraciclinas ao longo do processo de descobrimento de novos genes. Os VGS presentes na cavidade oral adquiriram os genes *tet*M, *tet*O, *tet*L e *tet*K, assim como *S. pneumoniae* e *S. pyogenes*.

A tetraciclina é quase exclusivamente associada à resistência a múltiplos fármacos, e pode também induzir a expressão de genes bacterianos de resistência. O fármaco também regula negativamente o gene repressor que controla o mecanismo de efluxo. São necessárias apenas concentrações nanomolares de tetraciclina para desreprimir esse sistema de controle de efluxo. Depois disso, independentemente da concentração, a tetraciclina pode estimular o seu próprio efluxo da célula microbiana e também de outras substâncias intracelulares.

Níveis subinibitórios de tetraciclina, que são supostamente insuficientes para impedir o crescimento microbiano ou estimular resistência, como os níveis utilizados na agricultura e em outros esquemas terapêuticos, aumentam a resistência a antibióticos em estreptococos e estafilococos.[69] A tetraciclina promove a transferência de genes através da estimulação da frequência à conjugação bacteriana, e *E. coli* colônicas podem expressar genes de resistência à tetraciclina e outros antibióticos apenas quando o fármaco está presente.[64] A transferência de genes de resistência (*tet*Q) no cólon é amplamente disseminada e ocorre prontamente por conjugação com mais de 95% de homologia com a sequência de DNA dos genes *erm*F e *erm*G que conferem resistência à eritromicina.[93]

Utilizando doses-padrão de tetraciclina, dentro de 24 horas, mais de 95% dos coliformes bacterianos, no trato gastrintestinal, mostram resistência à tetraciclina, que permanece enquanto o fármaco estiver presente e, por pelo menos de 4 a 6 meses, ou até mais em alguns casos, após a interrupção do tratamento com a tetraciclina.[76] Os membros das famílias de indivíduos que utilizam a tetraciclina para o tratamento de acne têm 1.000 vezes mais probabilidade de apresentar infecções por bactérias resistentes a múltipos fármacos que aqueles cujos membros da família não estão utilizando a tetraciclina.[58]

Há muito tempo achava-se que a resistência maciça às tetraciclinas, observada de 1960 até 1980, nunca desapareceria e que o fármaco tornar-se-ia praticamente inútil contra muitos dos principais patógenos, principalmente patógenos nosocomiais. Pelo contrário, estudos clínicos recentes documentaram nível muito baixo de resistência às tetraciclinas (1,3% em alguns estudos) em patógenos comuns e de pacientes ambulatoriais: *S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae, Chlamydia trachomatis, M. pneumoniae, Mycoplasma hominis* e *Ureaplasma urealyticum*. Atualmente, as tetraciclinas tornaram-se antibióticos aceitáveis, se não a primeira escolha, para *S. pneumoniae* adquirido na comunidade, e muitas são *salva-vidas* em infecções causadas por VRE e MRSA.[69]

A argumentação a favor da utilização de baixas doses de doxiciclina por período prolongado para o tratamento de periodontite permanece, já que tais fármacos produzem nível plasmático máximo de 0,79 ± 0,285 μg/mL, e tais níveis sanguíneos/teciduais não produzem efeitos adversos para as bactérias, na cavidade oral, nem aumentam os níveis de resistência.[106] Existem poucos dados em relação à resistência em outras áreas do corpo (pele, cólon). Evidências amplas sugerem que tais níveis sanguíneos de tetraciclinas, particularmente de doxiciclina, são terapêuticos e até salva-vidas em concentrações entre 0,06 a 0,25 μg/mL ou menos, muitas vezes abaixo de 0,79 ± 0,285 μg/mL ou menos, observados com dosagem de 20 mg, duas vezes ao dia.[69] Deve ser feita uma escolha entre terapia a longo prazo com tetraciclina, para qualquer que seja o benefício que possa apresentar para um caso de periodontite, e a possibilidade de perder esses fármacos novamente pelo desenvolvimento de resistência para o tratamento de doenças graves e muitas vezes com risco de morte.

Resistência a Metais Pesados

A resistência microbiana a metais pesados (p. ex., prata, mercúrio, chumbo) é amplamente disseminada pela natureza entre diferentes microrganismos. A resistência mais estudada tem sido a resistência sistêmica ao mercúrio e, também, na cavidade oral. Não somente os microrganismos desenvolvem mecanismos genéticos de resistência aos efeitos tóxicos dos metais pesados (o mercúrio causa danos às enzimas que possuem tiol), mas também esses genes estão associados a genes de resistência a antibióticos (penicilina, aminoglicosídeos, tetraciclina, cloranfenicol) nos elementos de transposição e induzem a transferência dos genes de resistência entre os microrganismos.[117]

Surgiram controvérsias em relação ao potencial efeito do mercúrio presente na amálgama odontológica aos padrões de resistência de bactérias orais e fecais (a prata não foi estudada). Os macacos que receberam entre 12 e 16 amálgamas oclusais de uma só vez, mostraram que, pouco após a colocação, o número de bactérias resistentes ao mercúrio na cavidade oral e nas fezes aumentou e foi associado à resistência a diversos antibióticos (ampicilina, tetraciclina, aminoglicosídeos).[117] Estudos clínicos em três populações distintas (indivíduos nos quais todas as amálgamas foram retiradas, indivíduos que nunca receberam amálgama e indivíduos com número variável de amálgamas) não mostrou diferenças nas concen-

trações mínimas inibitórias (MICs) de microrganismos orais e fecais em seus padrões de resistência à tetraciclina, clorexidina, cefuroxima, penicilina e cloreto de mercúrio.[48,66]

Nos estudos em animais, foi colocado grande número de amálgamas de uma vez sem nenhum registro do seu conteúdo de mercúrio ou do volume utilizado para fazer a restauração, e os padrões de resistência foram estudados pelo máximo de 12 semanas; ao final desse período, os níveis fecais de mercúrio diminuíram a ponto de não apresentarem nenhuma vantagem de seleção para a resistência.[103] Se os genes de resistência ao mercúrio são transitórios e, posteriormente, perdidos, o efeito do mercúrio nas bactérias orais e fecais é provavelmente insignificante. Mas, caso os genes de resistência se tornem permanentes nos residentes da flora oral e fecal, associado como parte de um elemento de transposição de resistência a múltiplos fármacos, ou induzam significativamente a transferência de genes de resistência entre as bactérias, poderá haver problema significativo. Existe pelo menos um estudo que documentou essa transferência de genes[117]; mais estudos são necessários. Atualmente, não há nenhuma forte evidência que indique que amálgama odontológico possua algum efeito adverso, no longo prazo, sobre os padrões de resistência da flora oral ou fecal.

Novas vacinas contra os estafilococos, enterococos e VGS estão surgindo. Novos antibióticos serão desenvolvidos, porém o progresso no desenvolvimento de nova classe de fármacos é limitado. Enquanto isso, o público, os agricultores e os profissionais de saúde devem utilizar os agentes antimicrobianos com muita sabedoria e cautela. Nas palavras de Norman Simmons: "Nós estragamos tudo, e devemos admitir isso e nos desculpar. O maravilhoso presente dos antibióticos foi entregue aos médicos, porém eles os estão destruindo com o uso indiscriminado. Nós sabemos o que fazer, devemos utilizá-los menos."[97]

FATORES QUE INFLUENCIAM A TERAPIA ANTIMICROBIANA

O objetivo dos testes de cultura e sensibilidade é prever o resultado do tratamento para determinada infecção tratada com agentes antibióticos. A identificação do microrganismo permite que seja escolhido o agente antimicrobiano ideal. A terapia empírica com antibiótico permanece sendo satisfatória para o tratamento de infecções nas quais o microrganismo responsável é rotineiramente previsível ou seja improvável sua associação com cepas resistentes, porém o tratamento empírico pode não ser satisfatório no caso de infecções imprevisíveis.[41]

A mera recuperação de um organismo a uma infecção não indica seu envolvimento na casualidade da doença.[63] As infecções orofaciais são caracterizadas por acometimento rápido, resolução imediata com a eliminação da fonte e multiplicidade de patógenos. As infecções orofaciais diferem substancialmente das infecções em qualquer outro local do corpo, onde o acometimento é tipicamente lento, com resolução demorada e, habitualmente, associada a um único patógeno, com raras oportunidades para realizar incisão e drenagem. Quando tratadas propriamente e causadas por microrganismo sensível a antibióticos, as infecções orofaciais, geralmente, já estão em remissão antes de os testes de cultura estarem prontos. Devido à sua possibilidade de ser causada por inúmeros microrganismos, a determinação da etiologia do patógeno é difícil, quando não impossível.

Se de fato os testes de cultura e sensibilidade são necessários, ou até mesmo desejáveis, para o tratamento de infecções orofaciais, isto ainda é discussão em aberto.[33,113] Devido às características clínicas das infecções orofaciais (rápido acometimento e resolução, natureza polimibrobiana, patógenos bem estabelecidos), os teste de rotina de cultura e sensibilidade provavelmente não são necessários, muito menos úteis, a menos que a infecção seja muito grave ou haja falha na resposta à intervenção aplicada. Infecções polimicrobianas desafiam a detecção específica do patógeno agressor.

Os limites para a determinação da concentração inibitória mínima (CIM) foram estabelecidos nos National Comitee for Clinical Laboratory Standarts (NCCLS), mas podem variar muito pelos Estados Unidos e pelo resto do mundo. Alguns locais podem utilizar 0,1 μg/mL para resistência à penicilina, enquanto outros podem utilizar 1 μg/mL. Esse limite deveria refletir o nível razoável do antibiótico no sangue que pode ser alcançado através de doses práticas e convencionais. Às vezes, os limites são utilizados de maneira que, embora aprovados pelo NCCLS, não possam ser atingidos no organismo, a não ser através de doses não usuais. A utilização de tais limites pode implicar a falta de resistência, enquanto que, para todos os propósitos clínicos, o microrganismo é resistente. Atualmente, as recomendações do NCCLS estão sendo criticadas justamente por tais dificuldades. Como declarado por Jacobs e colaboradores[39]: "Atualmente muitos dos limites impostos pelo NCCLS estão acima dos picos de concentração do agente no soro e tecidos, de maneira que as concentrações clinicamente possíveis jamais alcançarão, muito menos excederão, as concentrações necessárias para inibir o microrganismo para o qual os MICs estão próximos ou iguais aos valores limites de suscetibilidade".

FARMACOCINÉTICA E FARMACODINÂMICA DOS ANTIBIÓTICOS

Apesar de serem utilizados clinicamente há mais de 60 anos, a concentração da dose dos antibióticos, o intervalo entre as doses e a duração da terapia, em geral, ainda não estão estabelecidos para a maioria das infecções.[44,80] Devido ao fato de os antibióticos levarem a curas extraordinárias nunca anteriormente descritas, e serem essencialmente fármacos atóxicos, os clínicos geralmente dispensam as teses clínicas e simplesmente administram o fármaco até o paciente se curar ou falecer. Poucos estudos clínicos foram feitos em relação à dosagem, com um deles apenas utilizando terapia com duração de 10 dias para tratamento de dor de garganta causada por estreptococos que, posteriormente, foi extrapolado para todas as infecções – 10 dias para todas as infecções, independentemente da causa e local. Esse foi outro caso de suposições determinando a terapia sem nenhuma base científica.

Muitas indicações de dosagem são empíricas e não deveriam ser cegamente confiáveis.[5,108] Mesmo no limiar de novos dados e compreensão da farmacocinética e farmacodinâmica dos antibióticos, considerável resistência é encontrada para a alteração das dosagens indicadas nos medicamentos.[35] O enfoque da formulação não leva em conta os mecanismos de ação ou efeitos pós-antibiótico, as interações entre o hospedeiro e os microrganismos, ou, até mesmo, se a ação do antibiótico é tempo-dependente ou dose-dependente. Não incorpora os dados clínicos sobre a virulência do microrganismo, localização anatômica da infecção, se a incisão ou drenagem podem ser realizadas, a resistência microbiana, os sinais físicos e os sintomas do paciente, além do estado de seus mecanismos de defesa.

As fórmulas são uma maneira ruim de tratar infecções multifatoriais únicas para cada paciente, já que a terapia com os antibióticos não é ciência exata. Existem suspeitas de que, devido à comum prática de dosagem inadequada dos antibióticos, muitos pacientes melhoram sozinhos, tendo o antibiótico contribuído pouco ou nada para sua recuperação. O conhecimento claro dos conceitos atuais da farmacocinética dos antibióticos (dose, absorção, distribuição, metabolismo, eliminação) e da farmacodinâmica (concentrações no soro, dosagem, interações entre o hospedeiro e o microrganismo, efeitos pós-terapia) é essencial para alcançar a eficácia máxima e reduzir a resistência microbiana.

PRINCÍPIOS DA DOSAGEM DOS ANTIBIÓTICOS

O objetivo da terapia com antibióticos é auxiliar as defesas do corpo a livrar os tecidos de patógenos microbianos, atingindo níveis do antibiótico, na área infectada, iguais ou superiores a seus CIMs.[49] Para tal, o microrganismo deve ser suscetível, e a concentração do fármaco deve ser suficiente no sítio infectado até a próxima dose. Os fatores locais que interferem na atividade dos antibióticos devem ser minimizados, com todos os esforços sendo

feitos para eliminar o microrganismo fisicamente (incisão e drenagem). As defesas do hospedeiro precisam ser adequadas para erradicar o patógeno e, eventualmente, produtos metabólicos associados (toxinas).[49]

Concentração Inibitória Mínima

A CIM é a menor concentração do antibiótico que impede o crescimento de microrganismos após 18-24 horas de período de incubação, e utiliza um inóculo-padrão de 10^4 a 10^5 CFU/mL. A concentração bactericida mínima, que raramente é utilizada como medida clínica, é a menor concentração do antibiótico que causa a destruição completa do microrganismo ou permite a sobrevivência de menos de 0,1% do inóculo. Como a concentração do antibiótico não pode ser medida no sítio de infecção, a concentração do antibiótico no soro e a CIM servem como marcadores na tentativa de quantificar a atividade do antibiótico.[10]

Embora seja útil, a CIM possui algumas dificuldades inerentes. A CIM é somente um ponto no tempo, e não diz nada sobre a atividade do antibiótico no local da infecção (farmacodinâmica do antibiótico). A concentração do microrganismo (tamanho do inóculo) no sítio de infecção, geralmente, é de 10^8 a 10^{10} CPU/mL, muitas vezes maior que a concentração utilizada para determiná-la em laboratório. O crescimento do microrganismo *in vitro* é exponencial, e o crescimento *in vivo* pode ser muito lento ou também nulo.[49] A determinação da CIM em laboratório também está sujeita a variáveis consideráveis, incluindo temperatura, tamanho do inóculo, pH e meio de crescimento, que podem diferir substancialmente daquelas que ocorrem no paciente.

Entretanto, a CIM pode ser útil na determinação de algumas diretrizes para a dosagem dos antibióticos: (1) a proporção entre o pico da concentração do fármaco no soro e a CIM (proporção pico/CIM), (2) o tempo de duração no qual a concentração do fármaco no soro excede a CIM (tempo sobre CIM) e (3) a proporção entre a área em 24 horas abaixo da curva (ASC) e a CIM (proporção ASC_{24}/CIM).[49] A ASC é a medida da exposição do fármaco à bactéria em determinado período. O tempo acima da CIM é muito importante para a eficácia de um antibiótico tempo-dependente, seja para um β-lactâmico, para a linezolida, e, até certo ponto, para macrolídeos e para a clindamicina. A proporção entre a área ASC em 24 horas e a MIC é importante para aminoglicosídeos e fluorquinolonas dose-dependentes. O princípio geral básico é que a concentração do antibiótico no sangue deve ser maior que a CIM, em um fator de duas a oito vezes, para contrabalançar as barreiras teciduais que restringem o acesso ao sítio de infecção.[63] Existem diferenças substanciais na interpretação das CIMs, quando utilizadas para a escolha clínica direta do antibiótico e sua dosagem, principalmente no caso da interpretação dos estudos de resistência a antibióticos. O limite clínico útil (isto é, o limiar abaixo do qual é improvável que a bactéria responda à CIM especificada do agente antimicrobiano) depende da quantidade de antibiótico que se pode rapidamente alcançar no sangue do paciente.[40]

Todas essas diretrizes são aplicadas somente se o microrganismo agressor for cultivável e a CIM puder ser determinada. Tais determinações geralmente não são cumpridas em pacientes ambulatoriais, não são cumpridas com a frequência que deveriam em hospitais e, praticamente, nunca cumpridas na Odontologia. Entretanto, esses princípios são úteis e nos levam aos conceitos de antibióticos dose-dependentes *versus* os antibióticos tempo-dependentes.

Antibióticos Dose-dependentes *versus* Tempo-dependentes

Dependendo do mecanismo de ação, alguns antibióticos são muito mais eficazes se concentrações sanguíneas (e, presumivelmente, nos tecidos) muito elevadas são alcançadas periodicamente (pico e, com o decorrer do tempo, dose-dependente) e outros são mais eficazes se as concentrações sanguíneas são mantidas acima da CIM pelo maior período de tempo possível (tempo-dependente). A atividade antibacteriana dos aminoglicosídeos, metronidazol e fluorquinolonas depende de altas concentrações dos fármacos no sítio infectado, pois a taxa de eliminação do patógeno é proporcional à concentração do fármaco.[49] Porém, alguns antibióticos, como os β-lactâmicos e a vancomicina, são menos dependentes da concentração no tecido e muito mais eficazes após longo tempo de exposição do microrganismo ao antibiótico (eliminação tempo-dependente).

Devido ao fato de esses agentes necessitarem de microrganismos no processo de divisão celular para sua atividade, os antibióticos que destroem com dependência de tempo mais lenta devem, de preferência, estar continuamente presentes na área infectada, pois a bactéria divide-se em tempos e taxas diferentes. A parede celular bacteriana somente pode ser inibida enquanto está sendo construída; portanto, os β-lactâmicos não apresentam efeito nas células cuja parede celular está completamente formada. O objetivo da dosagem com inibidores de parede celular é maximizar o tempo de exposição a níveis ativos do fármaco e manter as concentrações no sangue e no tecido abaixo da CIM do microrganismo pelo maior tempo possível.[49] Para fins práticos, as concentrações no sangue/tecido dos β-lactâmicos deve exceder a CIM do microrganismo em pelo menos 60% a 70% do intervalo entre as doses no caso de patógenos com curto ou nulo efeito pós-antibiótico, e 40% a 50% do intervalo entre as doses para patógenos com longos efeitos pós-antibiótico.[20]

Aumentar a dosagem dos β-lactâmicos para atingir concentrações teciduais quatro a cinco vezes maiores que a CIM não resulta em aumento do número de destruições microbianas, e pode acabar resultando em efeito paradoxal ou efeito "águia", no qual concentrações muito altas de β-lactâmicos produzem taxa menor de eliminação bacteriana.[67,70] Talvez seja teoricamente possível ter uma dose muito alta de um antibiótico, mas existe pouca ou nenhuma evidência de que esse efeito paradoxal contribua para as falhas do antibiótico.

Com os esquemas de doses fabricados atualmente, é fácil alcançar a eliminação tempo-dependente com os β-lactâmicos de meia-vida longa, como a amoxicilina, porém é difícil no caso da penicilina V, cefalexina ou cefradine, que possuem meia-vida curta, de aproximadamente 45 minutos ou menos. Se o pico dos níveis sanguíneos desses agentes for alcançado 1 hora após a administração oral e as fórmulas padrão para meia-vida e níveis sanguíneos estiverem corretos (50% do fármaco esgota-se em uma meia-vida, 25% em duas meias-vidas, 12,5% em 3 meias-vidas), 4 horas após a dose original, restarão menos de 12,5% do pico de nível sanguíneo dos β-lactâmicos de meia-vida curta. A menos que o microrganismo seja muito sensível aos β-lactâmicos (algo desconhecido sem os testes de cultura e sensibilidade), é improvável que essa concentração esteja abaixo da CIM, considerando-se o período de pelo menos 2 horas com concentrações abaixo da CIM, pois o intervalo padrão entre as doses para esses agentes normalmente é de 6 horas. Esse considerável período de tempo abaixo da CIM permite rápido novo crescimento do microrganismo e aumento do risco de emergência de cepas resistentes, ambos associados a falhas terapêuticas. Esses intervalos entre as doses necessitam ser reconsiderados.

Efeitos Pós-antibiótico

Os conceitos de eliminação tempo-dependente e dose-dependente primeiramente envolvem antibióticos bactericidas que inibem tanto a síntese de ácido nucleico quanto da parede celular. Para antibióticos bacteriostáticos (macrolídeos, clindamicina, tetraciclinas) que atuam através da inibição da síntese da proteína ribossomal e apresentam longo efeito pós-antibiótico (LEPA), tais concentrações no sangue e no tecido são consideradas menos importantes. O LEPA é a supressão persistente do crescimento microbiano após um curto período de exposição ao agente antimicrobiano.

O conceito de LEPA tem obtido crescente interesse como importante corolário para a dosagem dose-dependente *versus* a dosagem tempo-dependente. A concentração do antibiótico pode estar bem abaixo da CIM, ou o fármaco pode nem estar mais presente, mas mesmo assim a supressão da replicação bacteriana persiste, e o microrganismo pode ser mais suscetível à fagocitose e ao efeito leucocitário pós-antibiótico (maior suscetibilidade do microrganismo às células brancas do sangue após a exposição ao antibiótico). Os processos imunológicos humorais e celulares sofrem alterações em suas características morfológicas e perdem

suas propriedades de adesão, o que pode ser importante na prevenção de endocardite bacteriana. O LEPA pode também destruir bactérias menos suscetíveis aos inibidores de parede celular, mas permite intervalo maior entre as doses no caso de agentes bacteriostáticos.

Praticamente todos os antibióticos apresentam LEPA, mas a duração é mais significativa com agentes bacteriostáticos intracelulares e menos com os β-lactâmicos. Inúmeros fatores influenciam o LEPA, incluindo o microrganismo em particular, tamanho do inóculo, meio de crescimento, fase de crescimento do microrganismo, mecanismo de ação do antibiótico, concentração do antibiótico e tempo de exposição ao antibiótico. Os β-lactâmicos possuem curto LEPA (1 a 3 horas) em microrganismos gram-positivos e nenhum LEPA em gram-negativos. Sob circunstâncias ideais, os antibióticos que reprimem a síntese de proteína ribossomal podem apresentar LEPA de 5 a 10 horas, enquanto as fluorquinolonas e aminoglicosídeos apresentam LEPA intermediário, variando entre 2 e 4 horas.[29]

O mecanismo exato para que ocorra LEPA é desconhecido, mas está relacionado com o tempo necessário para a recuperação de alterações morfológicas e metabólicas subletais que impedem a retomada de novo crescimento bacteriano (replicação).[29] Os benefícios clínicos precisos do LEPA são difíceis de determinar, mas permitem menor preocupação com os rígidos intervalos entre as doses para agentes bacteriostáticos e minam o velho adágio clínico de que antibióticos bactericidas são sempre superiores aos antibióticos bacteriostáticos.

Persistência Microbiana e Novo Crescimento Bacteriano

A próxima dose do antibiótico deve ser administrada antes que possa ocorrer novo crescimento bacteriano significativo.[49] O novo crescimento bacteriano não está associado à resistência, mas sim à subpopulação de microrganismos que não foi inibida ou destruída durante determinado intervalo (o restante de bactérias que persistem ao final de cada ciclo da dose), que podem restabelecer-se e continuar a crescer. O tamanho de uma população residual está associado ao tamanho inicial da população (tamanho do inóculo), à atividade bactericida, à CIM do microrganismo, aos efeitos pós-antibiótico, à farmacocinética do antibiótico e ao tempo que o microrganismo demora para se duplicar.[49] O tempo de duplicação dos VGS na endocardite bacteriana e do *S. pneumoniae* na pneumonia pode ser de 20 minutos, enquanto o tempo de duplicação para o *Treponema pallidum* na sífilis pode ser de até 36 horas. Qualquer infecção que rapidamente se expande e se espalha implica tempo de duplicação microbiana muito rápido e na necessidade de redução da população residual disponível para novo crescimento bacteriano no menor número possível.

Dosagem e Resistência

A concentração do antibiótico nos tecidos deve, de preferência, exceder a CIM por um fator entre 8 e 10 vezes para reduzir ou impedir a emergência de subpopulação resistente.[49] A probabilidade de emergência de uma cepa resistente durante a terapia com o antibiótico aumenta de acordo com o aumento de mutações pontuais espontâneas, capacidade reduzida do hospedeiro em eliminar os mutantes e, mais importante, de acordo com a concentração do antibiótico no sítio de infecção (quanto maior a concentração, menos provável é a emergência de resistência; quanto menor a concentração, maior o risco de emergência de resistência).[49]

Quanto menos tempo o patógeno for exposto a doses abaixo da CIM, menor a possibilidade de ocorrerem mutações de resistência.[89] A capacidade de a subpopulação resistente desenvolver-se e crescer diminui exponencialmente com maiores concentrações do antibiótico.[107]

Doses Elevadas de Antibióticos

Devido ao fato de a grande maioria das infecções orofaciais agudas começarem e atingirem o pico rapidamente, elevado nível de antibiótico no sangue deve ser atingido rapidamente; isso é melhor e normalmente atingido com altas doses orais (de duas a quatro vezes a dose de manutenção).[67,70,116] Uma dose alta de antibiótico deve ser utilizada quando a meia-vida do antibiótico é superior a 3 horas ou quando um atraso de 12 horas ou mais para alcançar os níveis terapêuticos no sangue é inaceitável. Se a alta dose de antibiótico não é utilizada, aproximadamente quatro doses de manutenção espaçadas nos intervalos determinados são necessárias para alcançar nível estável do antibiótico no sangue. Muitos antibióticos utilizados para o tratamento de infecções orofaciais possuem meia-vida de 3 horas ou menos, mas a natureza aguda das infecções orofaciais necessita de níveis sanguíneos terapêuticos em menos de 12 horas. Com antibióticos de excepcional biodisponibilidade, tal como a amoxicilina, alta dose não é crucial, como no caso da penicilina V ou cefalexina, que não são nem tão rápidos nem tão bem absorvidos.

Duração da Administração do Antibiótico

Existe a tendência natural, porém irracional, de tratar as infecções por mais tempo do que o necessário, enquanto a duração menor seria tão eficaz quanto e diminuiria a grande pressão seletiva ou resistência microbiana.[22,56] Determinar a duração ótima do tratamento com antibiótico geralmente é difícil, pois a cinética bacteriana e os efeitos do fármaco não são precisamente conhecidos. Embora algumas bactérias possam ocasionalmente sofrer mutação de forma gradual, tornando-se resistentes, e a presença do antibiótico em altas ou prolongadas doses possa impedir esses mutantes de adquirir resistência total, atualmente a realidade é de que praticamente todas as resistências ocorrem através da transferência de elementos de transposição de genes, promovido pelo uso de antibióticos, principalmente em baixas concentrações e por longos períodos.[50,69]

Os antibióticos deveriam ser utilizados de forma agressiva e pelo menor período de tempo que seja compatível com a remissão da doença no paciente.[67,70] Com doenças infecciosas que não são refratárias (retornam assim que cessa o antibiótico), a duração apropriada do antibiótico é determinada pelo tempo necessário para que o sistema de defesa do paciente ganhe controle sobre a infecção. A duração ideal de uso do antibiótico é o menor tempo que impede a reincidência clínica e microbiológica. O único guia prático para a eficácia da terapia com antibióticos e a duração da terapia é a melhoria clínica do paciente, julgada como remissão da infecção. O sucesso do antibiótico é melhor determinado através da melhoria clínica.

Os próximos quatro falsos conceitos são as principais razões para o uso prolongado e desnecessário dos antibióticos: (1) a terapia prolongada com antibiótico destrói as bactérias resistentes, (2) a terapia prolongada com antibiótico é necessária para impedir a remissão de infecções orais, (3) a administração dos antibióticos e a duração da terapia podem ser extrapolados de uma infecção para outra e (4) o prescritor do antibiótico sabe por quanto tempo a infecção irá durar.

Determinadas infecções (fúngicas, trato urinário, trato respiratório) tendem a reaparecer quando o antibiótico é retirado, pois o microrganismo pode não ter sido eliminado, e sim reprimido. As infecções orofaciais raramente, se alguma vez, reaparecem, principalmente se a fonte de infecção for eliminada. Frequentemente, na medicina, a tentação tem sido a de extrapolar de uma infecção para outra, independentemente da dosagem e duração da terapia. Muitos esquemas foram baseados na terapia de 10 dias para dor de garganta causada por estreptococos β-hemolíticos do grupo A, com pouca preocupação se essa terapia pode ou não ser aplicada a infecções no resto do corpo.

Até mesmo especialistas foram pegos pelo adágio de terminar o curso do antibiótico e "ter certeza de que você tomou tudo". Em muitos casos, esse conselho é baseado na suposição enganadora – a de que o prescritor sabe de antemão quanto tempo aquela infecção em particular irá durar. Essa previsão é improvável, considerando o número de variáveis envolvidas em qualquer processo infeccioso. O dentista deve prescrever quantidade de antibiótico razoável (geralmente de 3 a 5 dias) com uma dose inicial elevada (provavelmente desnecessária para a amoxicilina) e, então, reavaliar o paciente em curto período de tempo (em 1 ou 2 dias), e monitorar o progresso do paciente até que ele esteja bem. As repetições de prescrições são designadas para administração adicional de antibióticos, se necessário. A antibioticoterapia é encerrada quando, de acordo com o melhor julgamento clínico do

dentista, as defesas do paciente obtiveram controle sobre a infecção e ela está no final ou já terminou.

Incisão e Drenagem

A redução do tamanho do inóculo do microrganismo infectante é sublime no tratamento de infecções. Como declarado por Cunha e Ortega,[21] "muitos dos pacientes que desenvolvem abscessos, e estão sob o tratamento com antibióticos, não devem esperar serem curados somente com os antibióticos. (...) A drenagem cirúrgica permanece sendo a pedra fundamental do enfoque terapêutico no caso de pacientes com abscessos".

Com algumas infecções clínicas (pericoronarite, celulite endurecida), a infecção é muito difusa ou não possui um ninho que responderia à incisão e à drenagem. Com a maioria das infecções orofaciais, a incisão e a drenagem são imperativas, pois (1) os antibióticos não se difundem bem dentro das áreas infectadas; (2) alguns antibióticos não são ativos em abscessos devido ao pH ácido e outras razões; (3) os microrganismos nos abscessos podem não estar se dividindo ou podem estar em estado metabólico muito baixo, impossibilitando a ação dos antibióticos, principalmente dos inibidores β-lactâmicos da síntese da parede celular; e (4) altos níveis de inibidores de antibióticos (β-lactamases ou outras enzimas) podem estar presentes para inativar o antibiótico.[67,70]

Variações na Dosagem dos Antibióticos

Fatores farmacocinéticos adicionais que determinam a eficácia de um antibiótico incluem a difusão para o sítio de infecção, lipossolubilidade, ligação às proteínas plasmáticas, efeito do inóculo, proporção área de superfície/volume, gravidez, idade e funções renais e hepáticas. A facilidade com que os antibióticos penetram no sítio de infecção segue o mesmo trajeto que outros fármacos e é guiada pelo PK_a, pH tecidual e hidro e lipossolubilidades. Antibióticos lipofílicos, tais como tetraciclinas, macrolídeos e fluorquinolonas, passam pelas barreiras teciduais melhor do que os β-lactâmicos hidrofílicos. As tetraciclinas e os macrolídeos são altamente concentrados dentro das células, fazendo com que sejam eficazes contra patógenos intracelulares, e formando depósito do fármaco dentro dos macrófagos. Os β-lactâmicos, vancomicina e aminoglicosídeos são particularmente confinados ao fluido extracelular. A difusão pelo endotélio capilar é fácil para a rifampicina, metronidazol e cloranfenicol, o que é difícil para os β-lactâmicos e aminoglicosídeos e intermediário para tetraciclinas, fluorquinolonas e trimetoprima.

Apenas antibiótico não ligado a proteínas plasmáticas é livre para difundir-se pelas paredes dos capilares e outras barreiras até seu sítio de ação. O nível de ligação às proteínas plasmáticas pode variar entre 80% e 96% para penicilinas orais antiestafilococos, clindamicina e doxiciclina; entre 50% e 80% para penicilina V, penicilina G, eritromicina e tetraciclina; e menos de 25% para a amoxicilina, ciprofloxacina, cefalexina, metronidazol e aminoglicosídeos. As proteínas de ligação podem aumentar com a infecção, inflamação, malignidade e diabetes e podem diminuir com cirrose, queimaduras e subnutrição. A significância clínica da ligação dos antibióticos às proteínas é atualmente discutível, porém, se todo o resto fosse igual, os fármacos com menores ligações às proteínas poderiam ser os preferidos.

O efeito do inóculo (perda da eficácia do antibiótico contra densas populações microbianas) pode afetar significativamente a atividade do antibiótico e a capacidade do fármaco de penetrar até o centro da infecção. Grande massa bacteriana resulta na redução da taxa de crescimento, menor atividade fagocítica, aumento da atividade da β-lactamase, maior produção de glicocálix e redução do pH. O efeito deletério do tamanho do inóculo pode ser eliminado utilizando-se a terapia com antibiótico rápida e vigorosamente combinada com a remoção mecânica dos microrganismos (incisão e drenagem, raspagem e alisamento radicular). Os antibióticos penetram de maneira insuficiente em massas densas.

A concentração do antibiótico no sítio de infecção também depende da proporção da área da superfície do leito vascular com o volume do compartimento tecidual a ser suprido.[85] Com alta proporção de leito vascular/tecido (alta vascularização e pouco volume de infecção), como ocorre em áreas de inflamação e purulência mínima, a concentração do antibiótico (exceto para β-lactâmicos) deve ser similar à concentração sanguínea; em áreas de baixa proporção de leito vascular/tecido (pouca vascularização e grande volume de infecção), a concentração do antibiótico pode ser muito menor que a concentração sérica. A incisão e drenagem podem criar situação com intensa vascularização e baixo volume infectante, o que promove melhor penetração do antibiótico.

Durante a gravidez, todas as tetraciclinas são contraindicadas devido aos seus efeitos de pigmentação dentária e hepatotoxicidade. O sal estolato de eritromicina está contraindicado, pois tem grande tendência a induzir hepatite colestática, inclusive durante a gravidez. O metronidazol e as fluorquinolonas afetam a síntese de DNA e têm sido estudados para qualquer efeito mutagênico, teratogênico ou carcinogênico. Nenhum parece apresentar tais efeitos, porém o metronidazol contém um alerta, dizendo que, se possível, seu uso deve ser evitado durante o primeiro trimestre da gravidez. Cautela semelhante deve ser tomada em relação às fluorquinolonas.

Existem poucos dados em relação ao impacto das doenças hepáticas sobre a farmacocinética dos antibióticos, porém função renal debilitada ou falência renal podem ter efeitos significativos nos níveis sanguíneos do antibiótico. Como regra na disfunção renal, o intervalo entre as doses é aumentado no caso de antibióticos que são dose-dependentes, e a dose diminui no caso de antibióticos cuja ação é tempo-dependente.[28,35] Em caso de disfunção renal, é necessária modificação na dosagem para muitos antibióticos. Clindamicina, dicloxacilina, azitromicina e doxiciclina não necessitam de ajuste na dosagem no caso de disfunção renal.[35,51] Pode ocorrer aumento significativo dos efeitos no sistema nervoso central com as fluorquinolonas, efeitos tóxicos dos aminoglicosídeos, da agregação plaquetária resultante da ação de algumas penicilinas e da surdez associada aos macrolídeos, no caso de insuficiência renal.[51]

As seguintes modificações devem ser feitas para os antibióticos utilizados na Odontologia no caso de pacientes com falência renal: amoxicilina, aumento do intervalo entre as doses para 8 a 12 horas, no caso de falência moderada, e 24 horas, para falência grave; ciprofloxacina, reduzir a dosagem em 25% a 50%; cefalexina, aumentar o intervalo entre as doses para 8 a 12 horas; cefaclor, redução na dosagem em 50%; cefradina, redução na dosagem em 50%, no caso de falência moderada, e em 75%, no caso de falência grave; metronidazol, redução da dosagem em 25%, no caso de falência grave; claritromicina, redução da dosagem em 25% a 50%; e eritromicina, redução da dosagem em 25% a 50%.[51]

A cinética dos fármacos em neonatos (primeiro mês de vida) e bebês (1 mês a 2 anos de vida) pode diferir substancialmente das crianças (2 a 13 anos de vida) e adultos.[67,70] Os bebês e neonatos apresentam porcentagem significativamente maior de peso do corpo, comparado com a água do corpo, levando a maior volume de distribuição e aumento da meia-vida sérica. Outros fatores em neonatos e bebês, contra as crianças e adultos, são a redução do esvaziamento e acidez gástrica, proteínas de ligação plasmáticas e menor taxa de filtração glomerular. A função geral é assumida como totalmente funcional até 1 ano de idade.[12]

Pacientes idosos também devem ser considerados substancialmente diferentes dos adultos jovens devido aos processos normais do envelhecimento, doenças subjacentes e redução da predisposição das defesas do hospedeiro, no caso de infecções mais graves[67,70], e farmacocinética alterada. A alteração da farmacocinética em pacientes idosos inclui a redução total da quantidade de água no corpo e da massa corporal magra (mais gordura corporal) além de redução do débito cardíaco, ácido gástrico, tempo de esvaziamento gástrico e função renal. O envelhecimento pode ter pouco efeito na farmacocinética da maioria dos antibióticos, mas a falência renal deve sempre ser uma preocupação. Os pacientes idosos também tendem a não ser aquiescentes em relação ao fato de terem que tomar medicações devido às suas memória, audição e visão debilitadas; medo das interações medicamentosas; ineficácia aparente do antibiótico; ou a vontade de reter o medicamento para a "próxima vez", devido ao alto custo dos fármacos.

TERAPIA ANTIBIÓTICA COMBINADA

Algumas situações estabelecidas, porém limitadas, podem necessitar da terapia antibiótica combinada. A utilização de mais de

um agente antibiótico para o tratamento de uma infecção, em geral, é controversa, devido ao fato de a eficácia desse tipo de terapia provavelmente ser específica para cada microrganismo e poder levar à emergência de microrganismos resistentes, já que muitos genes que conferem resistência aos antibióticos são atualmente transportados por elementos múltiplos de transposição. Um motivo empírico comum para a terapia antibiótica combinada é a ampliação do espectro antibacteriano no confronto com provável infecção polimicrobiana de origem desconhecida.[9] Outros benefícios propostos incluem a redução da dose de cada agente (raramente feito na clínica), sinergismo antibiótico e redução dos efeitos adversos. Na maioria dos casos, ao menos que seja documentado por alguns testes laboratoriais (concentração inibitória fracional, revisão clínico-laboratorial ou método da curva tempo-eliminação), ou por dados empíricos comprovados, as desvantagens da terapia antibiótica combinada, geralmente, pesam mais que as vantagens; quanto mais fármacos estiverem presentes, maior a probabilidade de ocorrerem efeitos adversos, antagonismo entre os antibióticos, aumento do custo financeiro, maior resistência microbiana, maior disseminação ambiental dos genes de resistência e aumento do risco de ocorrerem superinfecções (surgimento de nova infecção durante o tratamento da primeira).[67,70]

O sinergismo entre os antibióticos é o efeito combinado de dois ou mais antibióticos, que é maior que a eficácia dos antibióticos individualmente. As combinações entre os antibióticos documentadas que se mostraram sinérgicas são (1) inibidores da parede celular e aminoglicosídeos, (2) β-lactâmicos e inibidores de β-lactamases, (3) β-lactâmicos que atuam em diferentes PBPs, (4) combinações de estreptograminas e (5) sulfonamidas e trimetoprima.[4,67,70] Outras combinações, que talvez sejam sinérgicas, incluem doxiciclina e aminoglicosídeos, para brucelose; amoxicilina, tetraciclina, macrolídeos e metronidazol, para *H. pylori*; vancomicina, rifampicina e aminoglicosídeos para MRSA; penicilina e clindamicina, para estreptococos do grupo A; e fluorquinolonas e macrolídeos, para *L. pneumophylia*. Existe um caso especial para o tratamento de tuberculose ativa, no qual é necessária a utilização da terapia antibiótica combinada, não devido a efeito sinérgico entre os antibióticos, mas devido à necessidade de reduzir o crescimento das cepas de *M. tuberculosis* resistentes a um único ou múltiplos fármacos.

O antagonismo entre os antibióticos (redução na eficácia de dois ou mais agentes antibióticos combinados) não é bem documentado clinicamente. Alguns exemplos de antagonismo incluem a penicilina e os macrolídeos, no tratamento de *S. pneumoniae*; β-lactâmicos induzindo a produção de β-lactamases, em bacilos entéricos; e combinação de macrolídeo e lincosamida, para *S. aureus*, levando à indução da resistência MLS_B.[3]

FALHA DO ANTIBIÓTICO

A falta de capacidade da terapia antibiótica para controlar e eliminar uma infecção pode ser resultado de muitos fatores (Quadro 38-1), que envolvem, primeiramente, a resistência microbiana, a farmacocinética inadequada do antibiótico, falha na dosagem e resposta inadequada do hospedeiro à infecção.[67,70] As falhas dos antibióticos são marcadas por febre constante, falta de melhoria do quadro clínico e deterioração clínica do paciente.[21]

Fator comum nas falhas dos antibióticos é o não cumprimento pelo paciente do esquema antibiótico prescrito. A razão mais comum para a falha do antibiótico em infecções orofaciais é a falta de incisão e drenagem, ou, quando são realizadas, de maneira inadequada. Reação inicial típica à aparente falha do antibiótico é adicionar outro antibiótico, presumindo que o antibiótico inicial possui espectro de atividade inadequado sobre o patógeno, enquanto que a razão mais provável é a penetração inadequada do antibiótico no sítio infectado.[21] É esperado que o fantasma do aumento da resistência microbiana na cavidade oral desempenhe papel maior na falha do antibiótico, com aumento antecipado da disseminação das infecções orais para as regiões da órbita e regiões submandibulares.

QUADRO 38-1

Razões* Habituais para a Falha dos Antibióticos

Falha em eliminar cirurgicamente a fonte de infecção
Concentração muito baixa do antibiótico no sangue
Incapacidade do antibiótico para penetrar até o local da infecção
Defesas do hospedeiro prejudicadas/inadequadas
Falha do paciente ao tomar o antibiótico
Escolha inapropriada do antibiótico
Vascularização ou fluxo sanguíneo limitado
Redução do pH tecidual ou da tensão de oxigênio
Crescimento microbiano lento
Emergência de resistência ao antibiótico
Atraso no diagnóstico
Diagnóstico incorreto
Antagonismo antibiótico

Obtido de Cunha BA, Ortega AM: Antibiotic failures, *Med Clin North Am* 79:663-672, 1995; Pallasch TJ: How to use antibiotics effectively, *J Calif Dent Assoc* 21:46-50, 1993; Pallasch TJ: Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy, *Perio* 2000 10:5-11, 1996.

*Listado em ordem decrescente de provável importância.

INTERAÇÕES HOSPEDEIRO-MICRORGANISMO-ANTIBIÓTICO

Defesas do Hospedeiro

Exceto em pacientes imunocomprometidos, os antibióticos não curam o paciente; o paciente cura-se a si próprio. O sistema de resposta imunitária inata dos humanos fornece grande variedade de mecanismos de defesa para o reconhecimento do patógeno microbiano, ativando mecanismos protetores para isolar e destruir o invasor, e, eventualmente, eliminar os restos de seus produtos. Os antibióticos ganham tempo para esse sistema, inicialmente sufocado pela invasão e rápida multiplicação do microrganismo, restabelecer seu controle das defesas contra os patógenos microbianos.

Os microrganismos que estão tentando ganhar acesso ao interior de seu hospedeiro, primeiro encontram as barreiras físicas da pele e mucosas, juntamente com o tecido linfoide associado à pele, células dendríticas (apresentadoras de antígeno), defensinas, catelicidinas e peptídeos catiônicos antimicrobianos associados, e IgA secretável, que aumenta a espessura da mucosa.[88] Se essas barreiras forem rompidas, tanto as barreiras específicas quanto as não específicas confirmarão seus efeitos protetores.

Antibióticos e a Função Imunológica

A suposição de que os antibióticos atuam sinergicamente com o sistema imunitário contra os patógenos microbianos parece razoável, porém este nem sempre é o caso. Os antibióticos podem ajudar através da atividade do LEPA e do efeito leucocítico pós-antibiótico, e, também, alterando a aderência e virulência microbiana. Ao contrário, alguns antibióticos, mais comumente as tetraciclinas, podem reduzir a quimiotaxia de macrófagos e de células polimorfonucleadas, diminuir a atividade fagocitária e reduzir o metabolismo oxidativo. Alguns antimicrobianos podem reduzir a inflamação (macrolídeos), enquanto a maioria é capaz de liberar toxinas microbianas (endotoxinas) durante sua morte celular. Em geral, a maioria dos inibidores de parede celular não possui efeitos sobre o sistema imune, enquanto as fluorquinolonas, imipenem e algumas cefalosporinas podem potenciar a resposta imune.[46] Os dados sobre os macrolídeos, atualmente, estão equivocados, e tetraciclinas, rifampicina, sulfametoxazol/trimetoprima, aminoglicosídeos e cloranfenicol podem prejudicar a resposta imune. Atualmente, a significância clínica dessas interações é desconhecida, mas isso só sugere que as interações hospedeiro-microrganismo-antibiótico são complexas.

Virulência Microbiana

A virulência (patogenicidade) de um microrganismo depende das seguintes características: a capacidade de colonizar, penetrar, crescer, inibir ou evitar as defesas do hospedeiro e induzir danos ao hospedeiro.[96] A virulência microbiana é amplamente regulada pela densidade populacional, fases de crescimento, osmolaridade, pH, concentrações ferro/íon, temperatura, expressão de adesinas[24] e coeficiente de sensibilidade (*quorum-sensing*) – a capacidade dos microrganismos de transmitir as informações sobre todos esses fatores de um para o outro, no sentido de manter sua existência otimizada e, ocasionalmente, atingir seus hospedeiros.

Os genes de virulência estão presentes em "ilhas" de patogenicidade, que são elementos genéticos distintos que codificam fatores de virulência para bactérias patogênicas, adquiridos por transferência gênica horizontal e altamente capazes de inserir-se em integrons para serem transferidos a outras bactérias. Essas ilhas de patogenicidade contêm genes para os fatores de aderência (adesinas e fímbrias), toxinas (hemolisinas, enterotoxinas), sistema de captação de ferro, apoptose e elementos móveis (transposons, integrons, elementos sequenciais de inserção).[36]

EFEITOS ADVERSOS DOS ANTIBIÓTICOS

Esta sequência discute os efeitos adversos dos fármacos, alguns dos quais são únicos aos antibióticos, outros não são exclusivos a eles, mas são clinicamente mais significativos que os efeitos adversos comuns vistos para a maioria dos fármacos.

Efeitos Teratogênicos dos Antibióticos

Poucos estudos foram publicados em relação à capacidade dos antibióticos em causar deformidades congênitas. A maioria dos antibióticos está dentro das classes B ou C da FDA (U.S. Food and Drug Administration) (Tabela 3-7), o que indica pouco ou nenhum risco. Muitos estudos seguiram o uso prolongado do metronidazol e descobriram que seu uso durante a gravidez não parece estar associado a nenhum aumento na taxa de deformidades congênitas, nascimento prematuro ou peso abaixo do normal no nascimento. Estudos feitos em relação aos aminoglicosídeos, cefalosporinas e oxacilina, igualmente, não demonstraram nenhum efeito teratogênico.

Mania Induzida por Antibióticos

A mania aguda foi descrita em associação com a terapia antibiótica clínica. Em todo o mundo, 103 casos foram descritos, fazendo com que tais reações sejam raras, porém desconcertantes. Os principais agentes causadores são a claritromicina, seguida por fluorquinolonas e isoniazida.[2] Outros antibióticos, menos comumente implicados, são metronidazol, eritromicina, sulfametoxazol/trimetoprima e amoxicilina.[2] Todas, exceto duas dessas reações, foram revertidas com a interrupção da terapia com o antibiótico, e parecem estar associadas ao antibiótico, embora algumas tenham ocorrido em pacientes que estavam utilizando outras medicações que pudessem causar mania. O mecanismo pode estar associado à alteração na atividade do ácido γ-aminobutírico (GABA) no cérebro, devido ao fato de as fluorquinolonas e a isoniazida serem antagonistas do GABA.[2]

Síndrome do Intervalo QT Longo

A síndrome do intervalo QT longo é uma alteração cardíaca causada por anormalias do canal iônico que aumentam o tempo de intervalo entre o começo do complexo QRS e o final da onda T no eletrocardiograma (Capítulo 24). A síndrome do intervalo QT longo pode ser tanto congênita quando adquirida, com as mutações congênitas ocorrendo nos genes que controlam os canais cardíacos de K^+. A forma adquirida é causada por alterações metabólicas ou por alguns fármacos. As alterações metabólicas incluem redução das concentrações sanguíneas de K^+, Ca^{++} e Mg^{++}, e as doenças incluem falência cardíaca, isquemia do miocárdio, prolapso da valva mitral e alterações renais e hepáticas. Os antibióticos que foram associados como causa de *torsades de pointes* incluem as fluorquinolonas (gatifloxacina, levofloxacina, moxifloxacina e esparfloxacina), os macrolídeos (eritromicina, claritromicina) e a clindamicina.[105]

O Adverse Event Report System (Sistema de Relatórios de Eventos Adversos) da FDA analisou 202 casos de *torsades de pointes* induzidos por macrolídeos e fluorquinolonas, e descobriu que 77% foram causados pelos macrolídeos e 23% pelas fluorquinolonas; de 89% a 95% ocorreram em pacientes idosos; 9% a 13% foram fatais; o tempo médio para o evento adverso foi de 4 a 5 dias; e 42% a 62% tinham doença cardíaca, 7% a 11% tinham doença renal, e 17% tinham baixos níveis sanguíneos de K^+ ou Mg^{++}.[92] A taxa de risco foi estimada em 1 em 1 milhão de exposições à ciprofloxacina, 3 em 1 milhão de exposições à claritromicina e de 14,5 em 1 milhão de exposições à esparfloxacina.

Antibióticos e os Contraceptivos Orais

Em resposta a alguns casos relatados, na década de 1980, a FDA emitiu um alerta de que os antibióticos poderiam interferir na atividade dos contraceptivos orais, potencialmente resultando em gravidez indesejada. O mecanismo proposto para reduzir as concentrações do contraceptivo no sangue, levando à diminuição de sua eficácia, inclui (1) aumento da eliminação pela urina/fezes, devido à diarreia induzida por antibióticos, (2) aumento do metabolismo microssomal hepático, (3) deslocamento do receptor, (4) redução da absorção gastrintestinal e (5) redução da circulação enteroepática. A rifampicina estimula a metabolização hepática dos contraceptivos orais, reduzindo seus níveis sanguíneos. Nenhum outro dado experimental ou estudo clínico controlado documentou a interferência de qualquer outro antibiótico com a atividade dos contraceptivos orais.

O mecanismo teórico mais provável é a redução gastrintestinal do estrogênio livre ou redução da circulação êntero-hepática. Inúmeros estudos não documentaram nenhum efeito dos antibióticos nos níveis sanguíneos de etinilestradiol, noretindrona e progesterona em pacientes que estavam utilizando a doxiciclina (100 mg/mL por dia, durante 7 dias),[62] tetraciclina (500 mg a cada 6 horas, durante 10 dias)[61] e ciprofloxacina (500 mg três vezes por dia, durante 7 dias).[54] Nenhum esforço foi feito para determinar se a taxa de falha dos contraceptivos orais em mulheres que estão utilizando antibióticos é maior do que a taxa normal de falha dos contraceptivos orais em mulheres que não estão utilizando nenhum antibiótico. Nenhum corpo autoritário oficial jamais examinou essa suposta interação para investigar as evidências e fazer alguma recomendação. A resposta inicial da FDA nunca foi atualizada.

Do ponto de vista puramente científico, não existe nenhum motivo para acreditar que qualquer antibiótico, exceto a rifampicina, possa interferir na ação dos contraceptivos orais. Do ponto de vista da medicina legal, o dentista pode preferir avisar à paciente que utiliza contraceptivo oral, e está recebendo antibiótico, que use um método contraceptivo adicional ou faça abstinência durante o período em que o antibiótico está presente e por muitos dias depois da interrupção do tratamento, para permitir a eliminação total do antibiótico (geralmente, de cinco vezes a meia-vida do fármaco). O contraceptivo oral não deve ser interrompido durante a terapia com o antibiótico, pois é o método mais eficaz de contracepção, com exceção da abstinência.

Agranulocitose Induzida por Antibióticos

Inúmeros antibióticos foram implicados como agentes causadores raros da redução da contagem do número de neutrófilos no sangue, acompanhando sinais e sintomas de febre e septicemia ou choque séptico. A média de surgimento da agranulocitose é de 12 a 24 dias após o início da terapia com o antibiótico. Na literatura, a taxa de mortalidade de agranulocitose induzida por fármacos varia entre 6% e 12%, sendo que, possivelmente, os antibióticos causam 20% desses casos. Os antibióticos mais comumente envolvidos são as sulfonamidas e os β-lactâmicos, seguidos pelos aminoglicosídeos e macrolídeos.

Fotossensibilidade, Fotoalergia e Fototoxicidade Induzidas por Antibióticos

Os antibióticos (juntamente com o antipsicótico fenotiazina) estão entre os fármacos que mais comumente causam reações na pele durante a exposição ao sol. A fotossensibilidade pode ocorrer

de uma das duas formas: (1) fototoxicidade, na qual os fármacos são depositados na pele, absorvem luz ultravioleta e transferem a energia ao tecido localmente, resultando em respostas inflamatórias, ou (2) fotoalergia, na qual a luz do sol faz com que um hapteno se torne um antígeno completo na pele, provocando reação alérgica imediata ou tardia. Os sinais e sintomas (eritema, urticária, eczema, dermatite liquenoide, lesões bolhosas) podem ser os mesmos, porém os mecanismos são diferentes (a fotoalergia talvez necessite de dose sensibilizante, a menos que o fármaco seja administrado por ≥5 a 10 dias). Os antibióticos que mais comumente induzem fotossensibilidade são as sulfonamidas, as tetraciclinas e as fluorquinolonas. A fotossensibilidade é tratada com a interrupção do tratamento e evitando a luz do sol, além do uso de roupas protetoras.

Efeitos dos Antibióticos na Microbiota e Superinfecção

A questão em torno da exposição humana a doses de antibióticos em baixas concentrações, como visto na agricultura e hidrocultura, em terapia para doenças inflamatórias e outras doenças, ou no suprimento de água e comida, altera a flora do corpo ou promove a emergência de microrganismos resistentes ou a transferência de genes de resistência e é de importância crucial para a saúde pública. Alguns dados obtidos de estudos veterinários indicam que doses diárias de tetraciclina de 15 mg a cada 60 kg/dia de peso corpóreo do animal, ou 2 mg/dia de oxitetraciclina, podem não apresentar efeitos no metabolismo gastrintestinal de carboidratos e gordura e também não causam nenhum aumento do número de bacilos entéricos resistentes a antibióticos; entretanto, 20 mg de oxitetraciclina, duas vezes por dia, podem causar tal resistência.[104] Muitos estudos foram incapazes de documentar a transferência de genes de resistência dos animais para os fazendeiros ou o compartilhamento de plasmídeos de resistência entre os animais da fazenda e os fazendeiros. Algumas vezes, quando a resistência não foi detectada, o limite escolhido para tal determinação foi extremamente alto (p. ex., 32 μg/mL, para a vancomicina), o que não é comparável às concentrações alcançadas com as doses em humanos.

Em geral, a evidência de que os agentes antimicrobianos em qualquer dose ou concentração, por praticamente qualquer período de tempo, selecionam para resistência e promovem a aquisição e transferência dos genes de resistência aos fármacos, é substancial.[69] Muitas dessas espécies exibem padrões de resistência extraordinários: 50% a 100% das *Salmonella*, estafilococos e bacilos entéricos são resistentes à tetraciclina, e 32% a 47% aos β-lactâmicos, com 49,7% exibindo resistência poliantibiótica; 30% dos *S. aureus* são resistentes à ciprofloxacina e 47% às tetraciclinas; 72% dos *Campylobacter,* em humanos, e 99%, em galinhas e porcos, são resistentes à ciprofloxacina; e a *E. coli* exibe de 70% a 94% de resistência à amoxicilina, e de 62% a 98% de resistência às tetraciclinas.[1,30,55,86,111] Se as concentrações realmente baixas (nanogramas/nanomolar) dos antibióticos encontradas na cadeia alimentar e utilizadas na natureza para controlar os nichos ecológicos bacterianos induzem tais padrões de resistência, a suposição (até que se prove o contrário) deve ser de que doses subterapêuticas em humanos teriam o mesmo efeito. Subterapêutico não é sinônimo de biológica ou farmacologicamente inativo. Se os microrganismos utilizam nanogramas dos antibióticos para controlar sua própria ecologia microbiana (destruir os microrganismos próximos, promover a expressão e transferência dos genes de resistência), é difícil acreditar que os microrganismos não fariam o mesmo nos humanos.

A capacidade dos antibióticos para induzir a resistência microbiana ou promover a transferência dos genes de resistência de uma espécie para a outra é, possivelmente, de grande importância. A simples presença de um antibiótico β-lactâmico leva ao aumento de 100 a 1.000 vezes na indução da produção de β-lactamases em microrganismos produtores de β-lactamases de amplo espectro.[53] A *E. coli* carrega genes de resistência que não são expressos até que a tetraciclina esteja presente.[69] Concentrações de tetraciclinas entre 0,1 e 1 μg/mL por grama na carne causam a disseminação dos genes de resistência no trato gastrintestinal de humanos,[34] e 1 μg/mL de tetraciclina na água potável resulta em aumento de 10 vezes da transferência de plasmídeos conjugativos do *E. faecalis* para a *Listeria monocytogenes*.[26]

No biofilme da placa oral, os genes de resistência à tetraciclina podem ser transferidos do *B. subtilis* para os estreptococos, ilustrando que bactérias não orais têm a capacidade de transferir genes de resistência para microrganismos orais oportunistas.[83] A presença da tetraciclina aumenta a transferência conjugativa do Tn916 de 19 para 119 vezes em interações entre o *B. subtilis* e *Bacillus thuringiensis* e em 15 vezes entre *E. faecalis* e *Bacillus thuringiensis* e *B. subtilis*.[109] A autotransferência dos transposons conjugativos em *Bacteroides* pode aumentar de 100 a 1.000 vezes na presença de baixas concentrações de tetraciclina (1 μg/mL)[101,102], devido à transcrição de um operon de três genes próximo do meio de um elemento de transferência.[87]

Os estreptococos orais podem acolher genes de resistência à tetraciclina da placa odontológica e disseminar esses genes através de elementos móveis para outra microflora: *E. faecalis, Veillonella* e outros estreptococos.[83] Salyers e colaboradores[87] declararam que "o fato de a tetraciclina atuar como indutor da transferência de genes ilustra como o antibiótico pode acelerar a disseminação de resistência ao antibiótico, não somente através da seleção para sua aquisição, mas também estimulando a sua transferência".

Efeito adverso significativo e pouco apreciado dos antibióticos é seu potencial para diminuir a resistência à colonização pela microbiota anaeróbia nativa no trato digestivo e em outras áreas anatômicas (pele, mucosa oral). O papel da resistência à colonização é limitar a concentração de flora potencialmente patogênica, de natureza tanto endógena quanto exógena, em determinada parte do corpo. A remoção da microbiota nativa por antibióticos pode promover o crescimento de microrganismos que não são sensíveis ao fármaco (superinfecção). Muitas superinfecções são o resultado da redução dos microrganismos endógenos importantes para a resistência à colonização, sendo os exemplos mais notáveis a diarreia e a colite induzidas por antibiótico.

Diarreia e Colite Pseudomembranosa Induzidas por Antibióticos

Os efeitos adversos colônicos dos antibióticos variam de simples diarreia (diarreia associada ao antibiótico – DAA) até a diarreia/colite de inflamação de mucosa (colite associada ao antibiótico – CDAA), com ou sem C. *difficile* associado (colite associada ao C. *difficile* – CACD), até a colite pseudomembranosa potencialmente fatal (CPMF). Dos 25 milhões de pessoas afetadas por diarreia grave anualmente nos Estados Unidos, aproximadamente 10% delas são causadas por antibióticos. Principalmente agentes de amplo espectro.[68] A maioria desses casos de diarreia associada ao antibiótico não é clinicamente significativa e respondem à interrupção do tratamento com o fármaco e reidratação, se necessário.

Não obstante, porção significativa dos casos é manifestação de colite "benigna" ou da muito mais perigosa CPMF, causada pelas toxinas do C. *difficile*. Aproximadamente 3 milhões de casos de CDAA ou CACD podem ocorrer nos Estados Unidos anualmente, principalmente em pacientes hospitalizados.[68] A ocorrência de CDAA ou CACD em pacientes ambulatoriais é de aproximadamente 20.000 casos por ano, com taxa de 7,7 a 20 casos a cada 100.000 pacientes/ano no mundo todo.

A CPMF foi primeiramente descrita em 1893 como "colite diftérica" e, antes da introdução dos antibióticos, era associada aos estafilococos, intoxicação por metais pesados, sepse, choque cirúrgico e uremia. A CPMF associada ao antibiótico foi descrita no início da década de 1950, com o advento das penicilinas, tetraciclinas e cloranfenicol. Em 1977, foi descoberta a associação da CPMF com uma toxina do C. *difficile*, e a relação entre o microrganismo e a diarreia associada ao antibiótico e CPMF foi estabelecida em 1978.[68]

Praticamente todos os casos de CDAA, CACD e CPMF estão associados aos antibióticos, com 92% dos pacientes sendo expostos ao antibiótico dentro de 2 semanas do início da diarreia e 100% dentro de 8 semanas, dos quais 87% foram adquiridos nosocomialmente.[68] Qualquer antibiótico é capaz de induzir diarreia, colite ou CPMF, sendo a amoxicilina o agente mais comumente envolvido, seguido pelas cefalosporinas de terceira geração e clindamicinas. Quando a flora colônica é perturbada pelos antibióticos ou

por doença, a colonização de resistência do trato gastrintestinal é reduzida pela supressão dos antagonistas naturais do *C. difficile*, tais como *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Pseudomonas*, estafilococos, estreptococos, peptoestreptococos, enterococos e *E. coli*. Não é acidental o fato de esses antibióticos estarem envolvidos, pois seu espectro antibacteriano inclui esses antagonistas microbianos do *C. difficile*. A colite associada ao antibiótico e a CACD são superinfecções clássicas.

O *C. difficile* é um bacilo formador de esporo, gram-positivo e anaeróbico estrito, adquirido através de infecção cruzada por ingestão oral e amplamente encontrado em rios, mares, lagos, água de piscina, solo, animais domésticos e vegetais crus. O *C. difficile* é encontrado em 19% dos pacientes com diarreia associada ao antibiótico sem colite, 60% dos pacientes com colite associada ao antibiótico sem CPMF, e 95% dos pacientes com CPMF.[68]

A CACD é causada por citotoxinas (A e B) que ganham acesso à mucosa intestinal para alterar as proteínas Rho (proteínas de ligação guanosina 5′-trifosfato), para romper a estrutura de F-actina e causar o arredondamento celular e, eventualmente, a morte da célula intestinal.[68] A diarreia inicial pode aparecer de 1 a 10 dias ou de 6 a 10 semanas após o início da terapia com o antibiótico. O período de incubação após a exposição ou aquisição do *C. difficile* pode ser de menos de 1 semana, com tempo médio para o início da diarreia de 2 dias.

À medida que a doença progride, os sinais e sintomas incluem febre; diarreia com desconforto abdominal; diarreia aquosa verde escura, de mau cheiro e sanguinolenta, com distensão abdominal e leucocitose fecal e sanguínea. O início da CPMF é anunciado por febre alta; desconforto abdominal marcante; desidratação; e o início de placas amarelas aderentes, que começam com 2 a 20 mm de diâmetro e vão aumentando interespaçadas entre a mucosa colônica relativamente normal. De necrose epitelial irregular, essas placas podem progredir para ulcerações recobertas por pseudomembrana composta de fibrina, muco, leucócitos e debris celulares. Em caso de colite fulminante, o tônus do músculo colônico pode ser perdido, resultando em dilatação colônica tóxica (megacólon tóxico), íleo paralítico ou perfuração colônica com peritonite. A CDAA é diagnosticada pela presença da diarreia e um dos seguintes ítens: (1) pseudomembrana à colonoscopia, (2) exame da citotoxina positivo para a toxina B, no exame de fezes, (3) um exame de fezes para as toxinas A ou B, ou (4) um exame de fezes positivo para *C. difficile*.[68]

Em 15% a 25% dos casos de CDAA, a diarreia se resolve somente com a interrupção da administração do antibiótico. O antibiótico de escolha para CDAA ou CPMF não resolvidas é o metronidazol (250 mg por via oral, quatro vezes por dia ou 500 mg três vezes por dia) durante 10 dias.[68] Atualmente, a vancomicina (125 mg por via oral quatro vezes por dia durante 10 dias) é reservada somente para casos que não respondem ao metronidazol ou pacientes gravemente doentes devido à preocupação com a seleção de microrganismos resistentes à vancomicina dentro do hospital. Outras terapias que foram testadas utilizavam bacitracina; ácido fusídico; teicoplanina; vancomicina associada à rifampicina; vancomicina em doses decrescentes; e o restabelecimento da microbiota colônica endógena com o lactobacilo probiótico, *C. difficile* não enterotóxico e *Saccharomyces boulardii*.

A resolução da CDAA ocorre em média de 2 a 4 dias, com o metronidazol, e em 2,6 a 4,2 dias, com a vancomicina.[68] A vigilância hospitalar para pacientes que adquiriram diarreia associada ao antibiótico deve ser de 18 a 21 dias. Estudos em relação às taxas de mortalidade associadas à CDAA nosocomial são quase inexistentes, porém muitos relataram 3% a 17%. A taxa de mortalidade associada à CACD ou CPMF adquirida na comunidade é muito baixa.[37,100]

As taxas de recorrência e recidiva da CDAA são de 4,8% a 66%, com a média de 20% parecendo satisfatória.[68] A recidiva pode ser causada pela erradicação incompleta do *C. difficile* e a recorrência através da aquisição de novo organismo. Muitos indivíduos com recorrência ou recidiva respondem ao mesmo esquema inicial de metronidazol ou vancomicina, porém a CDAA refratária pode ocasionalmente tornar-se persistente e necessitar de tratamento por longo prazo, durante anos. Os fatores de risco para a recorrência incluem a aquisição durante a primavera, sexo feminino, diarreia que se resolve, porém retorna dentro de 2 semanas após o término do tratamento com o antibiótico, e, o mais importante, receber novamente antibióticos dentro de 2 meses da CDAA recorrente original.

O medo de induzir um caso potencialmente fatal de CPMF levou à relutância do uso da clindamicina, pois dados preliminares falhos reportaram associação de 10% entre a CPMF e o fármaco.[68] Dados mais recentes indicam que a incidência da diarreia associada ao antibiótico e CACD associados ao uso da clindamicina na comunidade é muito baixa. A taxa de risco completa para CPMF associada ao antibiótico adquirida na comunidade pode ser de 1 para cada 10.000 prescrições de antibióticos, e o risco de hospitalização pode ser de 0,5 a 1 a cada 100.000/ano.[37] Em estudo com 376 590 prescrições de antibióticos, receitados a mais de 280.000 pacientes ao longo do período de 4 anos, quatro casos de colite aguda associada ao antibiótico foram detectados.[100] A taxa de incidência foi calculada para ser de 1,6 a cada 100.000 pessoas expostas à ampicilina, 2,9 a cada 100.000 pessoas expostas à dicloxacilina, e 2,6 a cada 100.000 pessoas expostas à tetraciclina sem ocorrência de nenhum caso de diarreia associada ao antibiótico em 1.509 pacientes que estavam recebendo clindamicina por via oral ou tópica.

Em outro estudo retrospectivo, 51 casos de CDAA foram detectados em 662.500 pessoas/ano (7,7 a cada 100.000 pessoas/ano).[37] Todos os pacientes se recuperaram, e apenas seis foram hospitalizados. A taxa de risco completa para CDAA adquirida na comunidade nesse estudo foi de menos de 1 a cada 10.000 prescrições de antibióticos, e o risco de hospitalização foi de 0,5 a 1 a cada 100.000 pacientes/ano.[37] O risco para hospitalização de diarreia ou colite induzida por antibiótico parece ser bem baixo.[37,100]

Baseando-se, então, nos dados epidemiológicos precedentes, parece que o medo de ocorrer CPMF associada ao uso da clindamicina em pacientes ambulatoriais é infundado. Estatisticamente, é mais provável ocorrer CPMF com o uso da amoxicilina do que com a clindamicina. Os médicos deveriam reprimir o uso desnecessário da terapia com antibióticos em pacientes após os primeiros 2 meses da eliminação da CDAA. Qualquer procedimento odontológico eletivo que necessite de tratamento com antibióticos ou profilaxia é melhor que seja adiado nessa época por período de 2 meses. Se a terapia com o antibiótico é necessária, o uso de antibióticos não comumente associados à CDAA (penicilina V, macrolídeos) é apropriado.

NOVOS ENFOQUES ANTIMICROBIANOS

Desde 1998, apenas a linezolida e a daptomicina foram introduzidas entre os antibióticos com novo mecanismo de ação, e apenas a caspofungina e o voriconazol foram apresentados como novos agentes antifúngicos.[60] As companhias farmacêuticas veem o desenvolvimento de novos antibióticos como problemático, por motivos econômicos, regulatórios e científicos.[60] Como resultado, 10 das 15 maiores companhias de fármacos reduziram ou eliminaram a pesquisa por novos antibióticos desde 1999.[43] O custo do desenvolvimento pode ser proibitivo para companhias de capital de risco, pois o tempo entre o descobrimento do fármaco e a sua comercialização pode ser de 14 anos.[43,75]

A dificuldade científica para desenvolver novos antibióticos está no fato de que todos os alvos fáceis das bactérias já foram descobertos, com possivelmente muito poucos restando. De 1996 a 2004, mais de 125 triagens de antibacterianos para 60 diferentes alvos antibióticos, por 34 diferentes companhias, não resultaram em nenhum candidato a antibiótico confiável.[75] Os atuais padrões para a formulação de "novos" antibióticos, que são meramente derivados dos antibióticos já existentes, não resolverão os problemas de resistência microbiana. O desenvolvimento de estratégias totalmente novas para mecanismos de ação de antibióticos ímpares, associando-os a processos metabólicos microbianos desconhecidos até o momento, necessita de conhecimento básico muito melhor da vida microbiana e considerável risco por parte da indústria farmacêutica.

Algumas das seguintes estratégias que atualmente estão sob estudo incluem: (1) inibidores de enzimas espécie-específicas; (2)

utilização de bacteriófagos; (3) utilização de peptídeos catiônicos naturais antibióticos; (4) inibição da glicosiltransferase, que controla a síntese dos lipopolissacarídeos da membrana bacteriana; (5) utilização de inibidores de RNA antissenso; (6) sequestro do ferro necessário para a sobrevivência microbiana; (7) sequenciamento do genoma bacteriano para a identificação de alvos únicos para os antibióticos; (8) melhora da capacidade do sistema imunológico para reconhecer e destruir os microrganismos patogênicos; (9) desenvolvimento de antibióticos altamente específicos de curto espectro, visando microrganismos específicos identificados pela reação em cadeia da polimerase em tempo real; (10) desenvolvimento de fármacos que inibem a adesão microbiana à superfície da célula; e (11) interferência no *quorum-sensing* bacteriano (coeficiente de sensibilidade), de maneira que a bactéria leia de maneira errada sinais para virulência, aderência ou crescimento.

Os peptídeos antibióticos e os peptídeos catiônicos antimicrobianos são antibióticos naturais que funcionam como componentes de todos os sistemas imunológicos de todas as espécies vivas. Já foram isolados cerca de 500 peptídeos catiônicos antimicrobianos, e algumas espécies vivas possuem 30 ou mais peptídeos. Os peptídeos não sintetizados pelos ribossomos incluem as gramicidinas, polimixinas, bacitracinas e glicopeptídeos; os peptídeos sintetizados pelos ribossomos incluem as defensinas, as catelicidinas, as cecropinas e as magaininas.

A função do peptídeo antibiótico é a de destruir todo microrganismo invasor (bactérias, vírus, parasitas, fungos), provocar a resposta inflamatória e a produção de IgG, recrutar neutrófilos e células T, aumentar a fagocitose e quimiotaxia e participar da apoptose.[91] Os peptídeos catiônicos antimicrobianos são encontrados nas células epiteliais, neutrófilos e macrófagos, e na superfície epitelial da pele, mucosas (incluindo a cavidade oral), pulmões, rins e trato gastrintestinal. Os peptídeos catiônicos antimicrobianos podem atuar na membrana microbiana alterando sua permeabilidade.

O uso de peptídeos catiônicos antimicrobianos como agentes antibióticos é dificultado pela sua destruição em ambiente ácido (ácido gástrico); entretanto, podem funcionar como agentes tópicos, pois parecem ser totalmente atóxicos e não alérgicos. Os peptídeos catiônicos antimicrobianos vêm sendo utilizados experimentalmente no tratamento de mucosite oral e para esterilizar sítios de cateteres.

Estratégia intrigante para o controle de bactérias patogênicas é a possibilidade de interferir na sua capacidade de se comunicarem umas com as outras. O *quorum-sensing* (coeficiente de sensibilidade) é o processo pelo qual os microrganismos trocam sinais químicos (autoindutores) que permitem que a população bacteriana coordene a expressão de genes para virulência, simbiose, conjugação, esporulação, mobilidade, apoptose, produção de antibióticos e formação de biofilme.[16] O *quorum-sensing* depende do tamanho da colônia, onde um único autoindutor de um único microrganismo é incapaz de induzir mudanças, porém quando a colônia atinge densidade crítica (*quorum*) é alcançado o limiar de autoindução, e a expressão gênica é iniciada.

Os autoindutores podem ser específicos para cada espécie bacteriana e, geralmente, em bactérias gram-negativas, consistem na lactona da homosserina acilada e, em bactérias gram-positivas, são oligopeptídeos. Um sensor contendo boro, AI-Z, foi identificado como o possível sinal universal para a comunicação interespécies.[16] O *quorum-sensing* (coeficiente de sensibilidade) talvez explique como os microrganismos podem construir colônias geometricamente perfeitas sem nunca as terem visto. A interferência nesses sinais para virulência ou adesão pode mostrar-se de benefício significativo para os humanos.

Algumas dessas novas estratégias possuem dificuldades. Os bacteriófagos são vírus de bactérias que são específicos para uma única bactéria e necessitam de identificação precisa do patógeno para serem eficazes. Os peptídeos catiônicos são parte vital da nossa defesa a patógenos microbianos e têm nos protegido por milhões de anos, porém são instáveis no trato gastrintestinal e podem ser eficazes somente para uso tópico. Se fosse para ocorrer resistência a esses peptídeos, quando utilizados como agentes terapêuticos, uma "falha fatal" ("*Satanbug*"), que não seria reconhecida pelos nossos mecanismos de defesa mais básicos, poderia ser criada.[10] Tal resistência somente foi detectada em *Porphyromonas gingivalis*, que secreta um peptídeo que destrói os peptídeos catiônicos.[120] A ampla disseminação desse tipo de peptídeo seria catastrófica. Os microrganismos do solo servem como reservatórios em potencial para novos agentes antibióticos, porém apenas 1% foi identificado, e esses organismos parecem ser de difícil cultivo laboratório.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aarestrup FM, Agerso LY, Ahrens P, et al: Antimicrobial susceptibility and presence of resistance genes in staphylococci from poultry. *Vet Microbiol* 74:353-364, 2000.
2. Abouesh A, Stone C, Hobbs WR: Antimicrobial-induced mania (antibiomania): a review of spontaneous reports. *J Clin Psychopharmacol* 22:71-81, 2002.
3. Acar JF: Antibiotic synergy and antagonism. *Med Clin North Am* 84:1391-1406, 2000.
4. Ahmad M, Urban C, Mariano N, et al: Clinical characteristics and molecular epidemiology associated with imipenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Clin Infect Dis* 29:352-355, 1999.
5. Ambrose PG Jr, Owens RC, Grasela D: Antimicrobial pharmacodynamics. *Med Clin North Am* 84:1431-1446, 2000.
6. Barbosa TM, Levy SB: The impact of antibiotic use on resistance development and persistence. *Drug Resist Update* 3:303-311, 2000.
7. Barkay T, Smets BF: Horizontal gene flow in microbial communities. *Nat Rev Microbiol* 3:675-687, 2005.
8. Bennett PM: Plasmid encoded antibiotic resistance: acquisition and transfer of antibiotic resistance genes in bacteria. *Br J Pharmacol* 153:S347-S357, 2008.
9. Bouza E, Munoz P: Monotherapy versus combination therapy for bacterial infections. *Med Clin North Am* 84:1357-1389, 2000.
10. Breithaupt H: The new antibiotics: can novel antibacterial treatments combat the rising tide of drug resistant infections? *Nat Biotechnol* 17:1165-1169, 1999.
11. Bush K: New β-lactamases in gram-negative bacteria: diversity and impact on the selection of antimicrobial therapy. *Clin Infect Dis* 32:1085-1089, 2001.
12. Butler DR, Kuhn RJ, Chandler MH: Pharmacokinetics of anti-infective agents in paediatric patients. *Clin Pharmacokinet* 26:374-395, 1994.
13. Canton R, Coque TM: The CTX-M beta-lactamase pandemic. *Curr Opin Microbiol* 9:466-475, 2006.
14. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 13:686-707, 2000.
15. Chadwick PR, Wooster SL: Glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 40:211-217, 2000.
16. Chen X, Schauder S, Potier N, et al: Structural identification of a quorum-sensing signal containing boron. *Nature* 415:545-549, 2002.
17. Chopra I, Roberts M: Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 65:232-260, 2001.
18. Cleveland JL, Kohn WC: Antimicrobial resistance and dental care: a CDC perspective. *Dent Abstr* 43:108-110, 1998.
19. Cohen ML: Changing patterns of infectious disease. *Nature* 406:762-767, 2000.
20. Craig WA: Pharmacokinetic/pharmacodynamic parameters: rationale for antimicrobial dosing in mice and men. *Clin Infect Dis* 26:1-10, 1998.
21. Cunha BA, Ortega AM: Antibiotic failures. *Med Clin North Am* 79: 663-672, 1995.
22. Cunney RJ, Smith EG: The impact of laboratory reporting practice on antibiotic utilization. *J Int Antimicrob Agents* 14:13-19, 2000.
23. Deragon JM, Capy P: Impact of transposable elements on the human genome. *Ann Med* 32:264-273, 2000.
24. Donnenberg MS: Pathogenic strategies of enteric bacteria. *Nature* 406:768-774, 2000.
25. Dore MP, Leandro G, Realdi G, et al: Effect of pretreatment antibiotic resistance to metronidazole and clarithromycin on outcome of *Helicobacter pylori* therapy: a meta-analytical approach. *Dig Dis Sci* 45:68-76, 2000.
26. Doucet-Populaire F, Trieu-Cuot P, Dosbaa I, et al: Inducible transfer of conjugative transposons Tn/1545 from *Enterococcus faecalis* to *Listeria monocytogenes* in the digestive tracts of gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 35:185-187, 1991.
27. Epstein JB, Chong S, Le ND: A survey of antibiotic use in dentistry. *J Am Dent Assoc* 131:1600-1609, 2000.
28. Estes L: Review of pharmacokinetics and pharmacodynamics of antimicrobial agents. *Mayo Clin Proc* 73:1114-1122, 1998.

29. Fuursted K: Postantibiotic effects in vitro. *APMIS Suppl* 90:1-23, 1999.
30. Gebreyes WA, Davies PR, Morrow WEM, et al: Antimicrobial resistance of *Salmonella* isolates from swine. *J Clin Microbiol* 38:4633-4636, 2000.
31. Greene VW: Personal hygiene and life expectancy improvements since 1850: historic and epidemiologic associations. *Am J Infect Control* 29:203-206, 2001.
32. Guillemot D, Carbon C, Balkau B, et al: Low dosage and long treatment duration of β-lactam: risk factors for carriage of penicillin-resistant *Streptococcus pneumoniae*. *JAMA* 279:365-370, 1998.
33. Heimdahl A: Culturing the exudate of an odontogenic infection: a useful procedure? [letter]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90:2-4, 2000.
34. Heimdahl A, Nord CE: Influence of doxycycline on the normal human flora and colonization of the oral cavity and colon. *Scand J Infect Dis* 15:293-302, 1983.
35. Henry NK, Hoecker JL, Rhodes KH: Antimicrobial therapy for infants and children: guidelines for the inpatient and outpatient practice of pediatric infectious diseases. *Mayo Clin Proc* 75:86-97, 2000.
36. Hentschel U, Hacker J: Pathogenicity islands: the tip of the iceberg. *Microbes Infect* 3:545-548, 2001.
37. Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, et al: Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Clin Infect Dis* 169:127-133, 1994.
38. Hoban DJ, Doern GV, Fluit AC, et al: Worldwide prevalence of antimicrobial resistance in *Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenzae,* and *Moraxella catarrhalis* in the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 32(Suppl 2):S81-S93, 2001.
39. Jacobs MR, Applebaum PC, Zhanel GG, et al: Authors reply: assumed versus approved breakpoints. *Antimicrob Agents Chemother* 44:3243-3245, 2000.
40. Jorgensen JH: Who defines resistance? The clinical and economic impact of antimicrobial susceptibility testing breaking points. *Semin Pediatr Infect Dis* 15:105-108, 2004.
41. Jorgensen JH, Ferraro ML: Antimicrobial susceptibility testing: general principles and contemporary practices. *Clin Infect Dis* 26:973-980, 1998.
42. Kopeloff N: Why infections? London, 1926, Alfred A Knopf.
43. Kresse K, Belsy MJ, Rovini H: The antibacterial drugs market. *Nat Rev Drug Discov* 6:19-20, 2007.
44. Kunin CM: Dosage schedules of antimicrobial agents: a historical review. *Rev Infect Dis* 3:4-11, 1981.
45. Kunin CM: Editorial response: antibiotic Armageddon. *Clin Infect Dis* 25:240-241, 1997.
46. Labro M-T: Interference of antibacterial agents with phagocyte functions: immunomodulation or "immuno-fairy tales"? *Clin Microbiol Rev* 13:615-650, 2000.
47. Lederberg J: Infectious history. *Science* 288:287-293, 2000.
48. Leistevuo J, Järvinen H, Österblad M, et al: Resistance to mercury and antimicrobial agents in *Streptococcus mutans* isolates from human subjects in relation to exposure to dental amalgam fillings. *Antimicrob Agents Chemother* 44:456-457, 2000.
49. Levison ME: Pharmacodynamics of antibacterial drugs. *Infect Dis Clin North Am* 14:281-291, 2000.
50. Levy SB: The antibiotic paradox, New York, 1992, Plenum Press.
51. Livornese LL Jr, Slavin D, Benz RL, et al: Use of antibacterial agents in renal failure. *Infect Dis Clin North Am* 14:371-390, 2000.
52. Low DE, Keller N, Barth A, et al: Clinical prevalence, antimicrobial susceptibility, and geographic resistance patterns to enterococci: results from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program, 1997-1999. *Clin Infect Dis* 32(Suppl 2):S133-S145, 2001.
53. Low DE, Kellner JD, Wright GD: Superbugs: how they evolve and minimize the cost of resistance. *Infect Dis Rep* 1:464-469, 1999.
54. Maggiolo F, Puricelli G, Dottorini M, et al: The effect of ciprofloxacin on oral contraceptive steroid treatments. *Drug Exp Clin Res* 17:451-454, 1991.
55. Manie T, Khan S, Brozel VS, et al: Antimicrobial resistance of bacteria isolated from slaughtered and retail chickens in South Africa. *Lett Appl Microbiol* 26:253-258, 1998.
56. Martin MV, Longman LP, Hill JB, et al: Acute dentoalveolar infections: an investigation of the duration of antibiotic therapy. *Br Dent J* 183:135-137, 1997.
57. McCabe RM, Kreger DE, Johns M: Type-specific and cross-reactive antibodies in gram-negative bacteremia. *N Engl J Med* 287:261-267, 1977.
58. Miller YW, Eady EA, Lacey RW, et al: Sequential antibiotic therapy for acne promotes the carriage of resistant staphylococci on the skin of contacts. *J Antimicrob Chemother* 38:829-837, 1996.
59. Miriagov V, Carattoli A, Fanning S: Antimicrobial resistance islands: resistance gene clusters in *Salmonella* chromosomes and plasmids. *Microbiol Infection* 8:1923-1930, 2006.
60. Monaghan RL, Barrett JF: Antibacterial drug discovery—then, now and the genomic future. *Biochem Pharmacol* 71:901-909, 2006.
61. Murphy AA, Zachur HA, Charache P, et al: The effect of tetracycline on levels of oral contraceptives. *Am J Obstet Gynecol* 164:28-33, 1991.
62. Neely JL, Abate M, Swinker M, et al: The effect of doxycycline on serum levels of ethinyl estradiol, norethindrone, and endogenous progesterone. *Obstet Gynecol* 77:416-420, 1991.
63. Neu HC: Current practices in antimicrobial dosing. *Rev Infect Dis* 3:12-18, 1981.
64. Nguyen TN, Phan QG, Duong LP, et al: Effects of carriage and expression of the Tn10 tetracycline resistance operon on the fitness of *Escherichia coli* K12. *Molec Biol Evol* 6:213-225, 1989.
65. Novak R, Henriques B, Charpentier E, et al: Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 399:590-593, 1999.
66. Osterblad M, Leistevuo J, Leistevuo T, et al: Antimicrobial and mercury resistance in aerobic gram-negative bacilli in fecal flora among persons with and without dental amalgam fillings. *Antimicrob Agents Chemother* 39:2499-2502, 1995.
67. Pallasch TJ: How to use antibiotics effectively. *J Calif Dent Assoc* 21:46-50, 1993.
68. Pallasch TJ: *Clostridium difficile*-associated diarrhea and colitis. *J Calif Dent Assoc* 27:405-413, 1999.
69. Pallasch TJ: Global antibiotic resistance and its impact on the dental community. *J Calif Dent Assoc* 28:215-233, 2000.
70. Pallasch TJ: Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy. *Perio 2000* 10:5-11, 1996.
71. Pallasch TJ, Gill CJ: Microbial resistance to antibiotics. *J Calif Dent Assoc* 14:25-27, 1986.
72. Pallasch TJ, Slots J: Oral microorganisms and cardiovascular disease. *J Calif Dent Assoc* 28:204-214, 2000.
73. Pallasch TJ, Wahl MJ: Focal infection: new age or ancient history? *Endod Topics* 4:32-45, 2003.
74. Palmer NO, Martin MV, Pealing R, et al: An analysis of antibiotic prescriptions from general dentist practitioners in England. *J Antimicrob Chemother* 46:1033-1035, 2000.
75. Payne DJ, Gwynn MN, Holmes DJ, et al: Drugs for bad bugs: confronting the challenge of antibacterial discovery. *Nat Rev Drug Discov* 6:29-40, 2007.
76. Petrocheilou V, Richmond MH, Bennett PM: The persistence of R-plasmid-carrying *E. coli* in a married couple, one of whom was receiving antibiotics. *Contrib Microbiol Immunol* 6:178-188, 1979.
77. Pfaller MA, Segreti J: Overview of the epidemiological profile and laboratory detection of extended-spectrum beta-lactamases. *Clin Infect Dis* 42:S153-S163, 2006.
78. Phillips A: Will the drugs still work? Transmission of resistant HIV. *Nat Med* 7:993-994, 2001.
79. Ploy MC, Lambert T, Couty J-P, et al: Integrons: an antibiotic resistance gene capture and expression system. *Clin Chem Lab Med* 38:483-487, 2000.
80. Polk R: Optimal use of modern antibiotics: emerging trends. *Clin Infect Dis* 29:264-274, 1999.
81. Putman M, vanVeen HW, Konings WN: Molecular properties of bacterial multidrug transporters. *Microbiol Mol Biol Rev* 64:672-693, 2000.
82. Rice LB, Bonomo RA: The red menace: emerging issues in antimicrobial resistance in gram-negative bacilli. *Curr Infect Dis Rep* 1:338-346, 1999.
83. Roberts AP, Pratten J, Wilson M, et al: Transfer of a conjugative transposon, Tn 5397 in a model oral biofilm. *FEMS Microbiol Lett* 177:63-66, 1999.
84. Roberts MC, Sutcliffe J, Courvalin P, et al: Nomenclature for macrolide and macrolide-lincosamide-streptogramin B resistance determinants. *Antimicrob Agents Chemother* 43:2823-2830, 1999.
85. Ryan DM, Cars O, Hoffstedt B: The use of antibiotic serum levels to predict concentrations in tissues. *Scand J Infect Dis* 18:381-388, 1986.
86. Saenz Y, Zarazaga M, Lantero M, et al: Antibiotic resistance in *Campylobacter* strains isolated from animals, foods, and humans in Spain in 1997-1998. *Antimicrob Agents Chemother* 44:267-271, 2000.
87. Salyers AA, Shoemaker NB, Li LY: In the driver's seat: the *Bacteroides* conjugative transposons and the elements they mobilize. *J Bacteriol* 177:5727-5731, 1995.
88. Salyers AA, Whitt DD: Bacterial pathogenesis: a molecular approach, ed 2, Washington, DC, 2002, ASM Press.
89. Schrag SJ, Beall B, Dowell SF: Limiting the spread of resistant pneumococci: biological and epidemiologic evidence for the effectiveness of alternative interventions. *Clin Microbiol Rev* 13:588-601, 2000.
90. Scott G: Prevention and control of infections in intensive care. *Intensive Care Med* 26(Suppl 1):S22-S25, 2000.
91. Scott MG, Hancock RE: Cationic antimicrobial peptides and their multifunctional role in the immune system. *Crit Rev Immunol* 20:407-431, 2000.

92. Shaffer D, Singer S, Korvick J: *Macrolide and fluoroquinolone associated torsades de pointes: review of the FDA Adverse Event Reporting System*, 41st Annual ICAAC Meeting, A-635, Chicago, December 2000.
93. Shoemaker NB, Vlamakis H, Hayes K, et al: Evidence for extensive resistance gene transfer among *Bacteroides* spp. and among *Bacteroides* and other genera in the human colon. *Appl Environ Microbiol* 67:561-568, 2001.
94. Showsh SA, Andrews RE Jr: Tetracycline enhances Tn916-mediated conjugal transfer. *Plasmid* 28:213-214, 1992.
95. Smets BF, Barkay T: Horizontal gene transfer: perspectives at a crossroads of scientific disciplines. *Nat Rev Microbiol* 3:675-687, 2005.
96. Smith H: Host factors that influence the behavior of bacteria pathogens in vivo. *Int J Med Microbiol* 290:207-213, 2000.
97. Smith R: Action on antimicrobial resistance: not easy but Europe can do it. *BMJ* 317:764, 1998.
98. Spratt BG: Antibiotic resistance: counting the cost. *Curr Biol* 6:1219-1221, 1996.
99. Stephenson J: "Sobering" levels of drug-resistant HIV found. *JAMA* 287:704-705, 2002.
100. Stergachis A, Perera DR, Schnell MM, et al: Antibiotic-associated colitis. *West J Med* 140:217-219, 1984.
101. Stevens AM, Sanders JM, Shoemaker NB, et al: Genes involved in production of plasmidlike forms by a *Bacteroides* conjugal chromosomal element share amino acid homology with two-component regulatory systems. *J Bacteriol* 174:2935-2942, 1992.
102. Stevens AM, Shoemaker NB, Li LY, et al: Tetracycline regulation of genes on *Bacteroides* conjugative transposons. *J Bacteriol* 175:6134-6141, 1993.
103. Summers AO, Wireman J, Vimy MJ, et al: Mercury released from dental "silver" fillings provokes an increase in mercury- and antibiotic-resistant bacteria in oral and intestinal floras of primates. *Antimicrob Agents Chemother* 37:825-834, 1993.
104. Tancrede C, Barakat R: Ecological impact of low doses of oxytetracycline on human intestinal microflora. *J Vet Med* 42:35-39, 1989.
105. Tatro DS: Drug-induced prolongation of the QT interval and torsades de pointes. *Drug Facts and Comparison News* Sept:67-70, 2001.
106. Thomas J, Walker C, Bradshaw M: Long-term use of subantimicrobial dose doxycycline does not lead to changes in antimicrobial susceptibility. *J Periodontol* 71:1472-1483, 2000.
107. Thomas JK, Forrest A, Bhavnani SM, et al: Pharmacodynamic evaluation of factors associated with the development of bacterial resistance in acutely ill patients during therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 42:521-527, 1998.
108. Thompson RL, Wright AJ: General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 73:995-1006, 1998.
109. Torres OR, Korman RZ, Zahler SA, et al: The conjugative transposon Tn925: enhancement of conjugal transfer by tetracycline in *Enterococcus faecalis* and mobilization of chromosomal genes in *Bacillus subtilis* and *E. faecalis*. *Mol Gen Genet* 225:395-400, 1991.
110. Van Bambeke F, Balzi E, Tulkens PM: Antibiotic efflux pumps. *Biochem Pharmacol* 60:457-470, 2000.
111. van den Bogaard AE, London N, Stobberingh EE: Antimicrobial resistance in pig faecal samples from The Netherlands (five abattoirs) and Sweden. *J Antimicrob Chemother* 45:663-671, 2000.
112. Wagenlehner F, Stower-Hoffman J, Schneider-Brachert W, et al: Influence of a prophylactic single dose of ciprofloxacin on the level of resistance of *Escherichia coli* to fluoroquinolones in urology. *Int J Antimicrob Agents* 15:207-211, 2000.
113. Walton RE: Culturing the exudate of an odontogenic infection: a useful procedure? [editorial]. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88:525, 1999.
114. Wenzel RP, Edmond MB: The impact of hospital-acquired bloodstream infections. *Emerg Infect Dis* 7:174-177, 2001.
115. White MC: Mortality associated with nosocomial infections: analysis of multiple cause-of-death data. *J Clin Epidemiol* 46:95-100, 1993.
116. Wilkowske CJ: General principles of antimicrobial therapy. *Mayo Clin Proc* 66:931-941, 1991.
117. Wireman J, Liebert CA, Smith T, et al: Association of mercury resistance with antibiotic resistance in gram-negative fecal bacteria of primates. *Appl Environ Microbiol* 63:4494-4503, 1997.
118. Woods AC: Focal infection. *Am J Ophthalmol* 25:1423-1444, 1942.
119. Yingling NM, Byrne BE, Hartwell GR: Antibiotic use by members of the American Association of Endodontists in the year 2000: report of a national survey. *J Endod* 28:396-404, 2002.
120. Zasloff M: Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 415:389-395, 2002.

BIBLIOGRAFIA

Duncan MJ: Oral microbiology and genomics, *Periodontol 2000* 38:63-71, 2005.

Haffajee AD, Socransky SS: Introduction to microbial aspects of periodontal biofilm communities, development and treatment, *Periodontol 2000* 42:7-12, 2006.

Kolenbrander PE, Palmer RJ Jr, Rickard AH, et al: Bacterial interactions and successions during plaque development, *Periodontol 2000* 42:47-79, 2006.

Socransky SS, Haffajee AD: Periodontal microbial ecology, *Periodontol 2000* 38:135-187, 2005.

Taubman MA, Nash DA: The scientific and public-health imperative for a vaccine against dental caries, *Nat Rev Immunol* 6:555-563, 2006.

CAPÍTULO 39

*Fármacos Antibacterianos e Antibióticos**

THOMAS J. PALLASCH

INFECÇÕES OROFACIAIS

As doenças infecciosas, comum e erroneamente, são tratadas como se fossem essencialmente as mesmas, mas, na verdade, poucas doenças apresentam maior número de variáveis do que as doenças infecciosas. Cada processo infeccioso é unicamente dependente de sua localização anatômica, etiologia e padrões de virulência do microrganismo, acessibilidade para drenagem cirúrgica, sinais e sintomas, e, o mais importante, da resposta do hospedeiro a esses processos. A pneumonia difere da otite média, que difere das infecções no trato urinário, que difere da endocardite infecciosa.

As infecções orofaciais são únicas e não mimetizam infecções que ocorrem em outros locais anatômicos. Essas infecções podem ser crônicas (p. ex., periodontite), crônicas subagudas com exacerbações agudas (p. ex., pericoronarite, abscessos periodontais), ou intensamente agudas (p. ex.,gengivite ulcerativa necrotizante, abscessos periapicais, ou celulite com ou sem extensão para os espaços orbitais submandibulares). Em geral, as infecções orofaciais agudas surgem rapidamente e podem facilmente se espalhar para os planos das fáscias, devido ao seu componente estreptocócico; muitas vezes são eliminadas com incisão e drenagem juntamente com a terapia com antibióticos, se apropriado e necessário. A acessibilidade das infecções orofaciais para realização dos procedimentos mecânicos de incisão e drenagem geralmente não é compartilhada por outras infecções corporais, exceto as infecções que ocorrem em sítios cirúrgicos e dispositivos protéticos.

Assim como outras doenças infecciosas, inúmeras infecções orofaciais compartilham o agente etiológico microbiano. A otite média e a sinusite são quase sempre associadas ao *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis* ou *Haemophilus influenzae*, embora as infecções orofaciais estejam comumente associadas a estreptococos do grupo viridans (VGS), *Prevotella*, *Porphyromonas*, *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus*, *Eubacterium*, *Veillonella* e *Actinomyces*. A otite média ou sinusite está normalmente associada a apenas um desses três patógenos, enquanto as infecções orofaciais são de natureza polimicrobiana com duas a oito, ou mais espécies microbianas envolvidas. Essa situação faz com que seja praticamente impossível determinar a etiologia microbiana precisa – se apenas um deles for o agente causador. Nas infecções orofaciais, é praticamente impossível determinar qual o patógeno principal e quais são apenas comensais.

Muitas infecções são de etiologia unimicrobiana e são causadas por microrganismos que, por sua natureza, são patógenos primários capazes de produzir doença na ausência de outros fatores. Os patógenos orofaciais são raramente patógenos primários mas, ao contrário, são geralmente oportunistas que causam doenças quando as variáveis locais ou sistêmicas se alteram – tal como em casos de trauma, necrose, oxidação tecidual, contaminação microbiana por genes resistentes ou virulentos, perda dos antagonistas microbianos da terapia com antibióticos, e, talvez mais frequentemente, redução ou perda dos mecanismos de defesa imunitária do hospedeiro. O cuidadoso conhecimento das características comuns e excentricidades dos patógenos microbianos orais é tão importante quanto a utilização de agentes antibióticos eficazes para o tratamento bem-sucedido das infecções orofaciais.

Patógenos Microbianos Orais e Infecções Orais Associadas

Infecções orofaciais agudas

A Tabela 39-1 apresenta valores obtidos de 12 estudos clínicos entre 1976 e 1996 em relação à microbiologia das infecções orais agudas. O número médio de agentes isolados por caso foi de 3,6, com o máximo de 12 agentes isolados. Os dados da Tabela 39-1 indicam que as infecções orofaciais agudas são polimicrobianas, dominadas por anaeróbios, e, geralmente, contaminadas por inúmeros microrganismos, provenientes principalmente da faringe, seios faciais e trato gastrintestinal.

Existe extensa comunidade de infecções de origem microbiana para a celulite orofacial aguda, infecções pulpares, abscessos periodontais, peri-implantite, pericoronarite, gengivite necrotizante aguda, osteomielite e suas graves extensões (p. ex.,angina de Ludwig, infecções no mediastino). Essas entidades diferem principalmente nas características microbiológicas quantitativas do que nas características qualitativas. As infecções que se espalham rapidamente, em geral, têm componente VGS, pois os estreptococos possuem vários "fatores de espalhamento" (p. ex., hialuronidase, estreptoquinase, estreptodornase) que promovem movimentação rápida pelos planos das fasciais. Os estafilococos raramente se difundem, a não ser pelo sangue, enquanto os anaeróbios orais gram-negativos podem difundir-se nos tecidos, porém raramente no sangue no sentido de causar infecções metastáticas em outros locais; os estreptococos movimentam-se facilmente pelo sangue e pelos tecidos.

As infecções metastáticas causadas por *Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia* e *Prevotella nigrescens, além de* outros patógenos periodontais anaeróbios, aparentemente são bastante raras,[68,83] enquanto as infecções do trato respiratório geralmente precedem a pericoronarite. Os estafilococos isolados de casos de celulite facial provavelmente são contaminantes, pois esses microrganismos não fazem parte da composição normal da flora subgengival, residindo principalmente na superfície da mucosa oral. Os estafilococos podem ser o principal causador de mucosite oral. O acúmulo de *Staphylococcus aureus* nas narinas anteriores ocorre permanentemente em 20% na população e de maneira intermitente em 60% da população.[53] Os estafilococos subgengivais podem

* O autor agradece ao Dr. Edward Montgomery por suas contribuições a este capítulo.

TABELA **39-1**

Microrganismos Associados a Abscessos Orofaciais Agudos Baseando-se em 2.339 Isolados Obtidos de 12 Estudos entre 1976 e 1996

MICRORGANISMO	Nº DE ISOLADOS	PORCENTAGEM DO TOTAL
Aeróbios/Facultativos		
VGS	470	20,1
Staphylococcus aureus/Staphylococcus epidermidis	136	5,8
Estreptococos β-hemolíticos	68	2,9
TOTAL	674	28,8
Anaeróbios		
*Prevotella/Porphyromonas**	641	27,4
Pseudostreptococcus	388	16,6
Fusobacterium	181	7,7
Eubacterium	87	3,7
Veillonella	58	2,5
Actinomyces	47	2
TOTAL	1.402	9,8

Cada uma das seguintes espécies corresponde a menos de 1% do total, porém juntas constituem 11,3% de todos os isolados: *Acinetobacter; Aggregatibacter actinomycetemcomitans; Arachnia; Citrobacter; Corynebacterium; Eikenella corrodens; Clostridium; Enterobacter; Escherichia coli*; estreptococos dos grupos A, B, C, D, e G; *Haemophilus influenzae; Klebsiella pneumoniae; Lactobacillus, Neisseria, Propionibacterium acnes; Serratia*; e espiroquetas (provavelmente contaminantes).

*A maioria dos estudos lista como *Bacteroides*.

VGS, estreptococos do grupo viridans.

aparecer devido à seleção causada pela terapia com antibióticos locais ou sistêmicos.[23] Os abscessos retrofaríngeos parecem possuir a mesma causa microbiana que a celulite facial.

Patógenos pulpares e periapicais

Talvez seja artificial separar as infecções orofaciais agudas das características microbiológicas das lesões pulpares e periapicais porque a celulite facial aguda é mais frequentemente uma sequela das infecções relacionadas à dentição. Mas essa separação é comumente feita na literatura e, às vezes, é difícil determinar precisamente qual o tipo de infecção que está sendo estudada, fazendo com que seja necessária a revisão dessas duas entidades.

Numerosos estudos tentaram determinar a significância e a quantidade de patógenos microbianos responsáveis pelas infecções pulpares e periapicais. Alguns estudos insistem que certos microrganismos trabalham sinergicamente para iniciar as infecções orofaciais, enquanto outros estudos concluíram que cada infecção pulpar tem sua própria flora específica. Estudos mais recentes isolaram elevada prevalência de anaeróbios de pigmentação preta (p. ex., P. *nigrescens, P. intermedia* e *Porphyromonas endodontalis)*; entretanto, esse fato pode refletir melhores técnicas de isolamento para anaeróbios, em vez de mostrar alteração na flora patogênica. A porcentagem de anaeróbios obrigatórios isolados varia em cada estudo, de 21% a 80%, possivelmente refletindo a habilidade na realização da cultura. Essas infecções são polimicrobianas, com o número de espécies isoladas variando de 1 a 33, sendo que a média de espécies fica entre cinco e sete. O alcance de um consenso geral sobre qual é o principal microrganismo patogênico responsável pelas infecções pulpares/periapicais é dificultado pelas limitações nas metodologias, incluindo amostras pequenas, falta de aleatoriedade ou uso de séries consecutivas de casos, variação da habilidade na realização da cultura, presença ou ausência de cáries dentárias ou doença periodontal, e contaminação bacteriana das culturas. A principal exceção são os VGS, que são proeminentes na saúde periodontal e nas infecções orofaciais agudas.

Os microrganismos comumente isolados associados a lesões pulpares/periodontais parecem ser VGS, outros estreptococos (β-hemolíticos, grupo D dos β-hemolíticos), *Fusobacterium*, *Peptostreptococcus micros, Lactobacilli*, *Actinomyces, Porphyromonas, Prevotella*, *Veillonella*, *Eubacterium* e *Bacteroides forsythus*. Entre os outros microrganismos pouco ou raramente encontrados estão: *Propionibacterium acnes, Candida albicans, Enterococcus*, estafilococos, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter aerogenes, Serratia marcenscens, Eikenella corrodens, S. pneumoniae, Corynebacterium*, *Capnocytophaga*, *Selenomonas* e *Wolinella* (Quadro 39-1). Uma porção significativa desses microrganismos pode ser contaminante.

Abscessos periodontais

O abscesso periodontal agudo é caracterizado como uma lesão de ruptura periodontal localizada dentro da parede gengival da bolsa periodontal e se manifesta como acúmulo localizado de pus.[40] O abscesso periodontal agudo pode ser resultado da exacerbação da patologia de periodontite local, após procedimentos periodontais de desbridamentos ou pelo alojamento de um objeto estranho na bolsa periodontal (p. ex., flocos de pipoca, fio dental, cálculo).[40] A causa microbiana do abscesso periodontal é similar à da periodontite em adultos, e a flora geralmente é indistinguível da microflora da placa subgengival na periodontite aguda.[40] A microflora predominante é composta por *P. gingivalis* (55% a 100% dos isolados), *P. intermedia* (25% a 100% dos isolados), *Fusobacterium nucleatum* (44% a 65% dos isolados), *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (25% dos isolados), *Campylobacter rectum* (80% dos isolados), *Prevotella melaninogenicus* (22% dos isolados) e *Treponema denticola* (71% dos isolados)[40]; outros microrganismos incluem *P. micros* e *B. forsythus*.[40] Estimou-se que 74% podem ser anaeróbios e 67% bastonetes gram-negativos, com os estreptococos sendo significativos somente nas bases do abscesso.[73]

A principal, e às vezes única terapia para tratar os abscessos periodontais, é a incisão e drenagem através do tecido externo e compressão da parede do tecido mole.[40] A raspagem ou o aplanamento radicular, em geral, não são necessários, a menos que haja possibilidade razoável de eliminação da bolsa periodontal.[40] O abscesso tende a fistulizar-se rapidamente e raramente resulta em metástase ou celulite orofacial aguda, possivelmente porque os VGS foram substituídos por patógenos periodontais que não se espalham pelos planos fasciais, como fazem os estreptococos. Na fistulização, a lesão é autolimitada, ao contrário dos abscessos dentoalveolares de origem pulpar, que podem rapidamente transformar-se em celulite.

Os abscessos periodontais em geral podem ser tratados simplesmente com a incisão e drenagem sem a utilização de antibióticos, pois raramente estão associados a febre, mal-estar, linfoadenopatia e outros sinais de envolvimento sistêmico; os abscessos periodontais podem necessitar de terapia com antibióticos apenas se os

QUADRO **39-1**

Microrganismos Isolados de Infecções Pulpares/Periapicais

Aeróbios/Facultativos
Cocos gram-positivos
Estafilococos
VGS*

Bacilos gram-positivos
Lactobacillus
Corynebacterium
*Eikenella corrodens**

Anaeróbios
Cocos gram-positivos
*Peptostreptococcus micros**

Cocos gram-negativos
*Veillonella**

Bacilos gram-positivos
*Actinomyces**
Bifidobacterium
Eubacterium
Clostridium
Propionibacterium

Bacilos gram-negativos
Bacteroides
*Fusobacterium**
*Porphyromonas**
*Prevotella**

Treponemas*
Treponema denticola
Treponema macrodentium
Treponema oralis
Treponema pectinovorum
Treponema socranskii
Treponema vicentii

*Principais patógenos orais.
VGS, estreptococos do grupo viridans.

sinais e sintomas de envolvimento sistêmico ou de celulite estiverem presentes, ou caso a incisão e drenagem não puderem ser realizadas.[40,60,80] Ocorre o contrário com a terapia com antibióticos das infecções pulpares/periapicais, que deve ser mais agressiva, pois há tendência muito maior de se espalhar pelos planos fasciais. Se a terapia com antibiótico é indicada para o tratamento de abscesso periodontal, a situação é clássica para a terapia curta e com altas doses de antibiótico, ao contrário da terapia comumente mais longa pra os abscessos dentoalveolares.[60,81] Os patógenos periodontais raramente se disseminam para o coração ou outros órgãos e tecidos.[82,83]

Gengivite ulcerativa necrotizante aguda

A microbiologia da gengivite ulcerativa necrotizante aguda ("boca de trincheira", infecção de Vincent) é caracterizada principalmente pela presença de *Treponema*, *Fusobacterium*, *Selenomonas* e *P. intermedia* e, secundariamente, pela presença de *Veillonella*, *Neisseria*, *Capnocytophaga*, *E. corrodens, Bacteroides*, *Actinomyces* e cocos gram-positivos.[65]

Pericoronarite

A flora microbiana da pericoronarite é uma mistura complexa de microrganismos que se assemelham com os microrganismos da periodontite e da gengivite,[58] geralmente com alta concentração de VGS. Os microrganismos comumente encontrados em 40% ou mais das amostras incluem *Stomatococcus, Rothia dentocariosa*, *Actinomyces naeslundii*, *Actinomyces israelii*, *Prevotella*, *Neisseria*, *Haemophilus, P. micros*, *Capnocytophaga*, *Corynebacterium*, *Bifidobacteria* e treponemas.[58] Outros menos comumente encontrados são estafilococos coagulase negativos (CoNS), lactobacilos, *Veillonella*, *Fusobacterium* e *Porphyromonas*.[58]

Peri-implantite

As causas microbianas para a periodontite crônica, periodontite refratária e peri-implantite (e processos inflamatórios nos tecidos ao redor do implante osteointegrado, que resultam na perda do suporte ósseo) são impressionantemente similares, diferindo principalmente no isolamento quantitativo e não qualitativo das espécies predominantes: *B. forsythus, F. nucleatum*, *P. gingivalis, P. intermedia*, *P. nigrescens*, *C. rectum* e treponemas (espiroquetas).[62] Os indivíduos dentados saudáveis ou com implante periodôntico geralmente exibem menor quantidade de microrganismos que os mencionados anteriormente e há predomínio de VGS, *Actinomyces*, *Veillonella*, *E. corrodens* e *Capnocytophaga*.[57]

A peri-implantite é o resultado da troca da flora periodontal por estreptococos anaeróbios facultativos (VGS) e de bastonetes sem mobilidade por bacilos anaeróbios gram-negativos e espiroquetas, semelhante ao que ocorre no caso da periodontite.[57,62] A questão se o sucesso do implante é comprometido em pacientes com periodontite (tratada ou não tratada) é controversa, porém parece razoável assumir que o sulco gengival de pacientes com periodontite sirva como reservatório para patógenos microbianos periodontais.[84] A resistência do hospedeiro e fatores que reduzem a imunidade (estresse) são elementos de complicação na peri-implantite, tanto quanto em casos de periodontite agressiva.

Osteomielite

A osteomielite é processo inflamatório infeccioso que resulta em destruição óssea. Existem inúmeras descrições clínicas de osteomielite, tais como as seguintes: (1) secundária a infecção contígua, (2) secundária a deficiência vascular e presença de infecção em *"pé diabético"*, (3) em associação com prótese infectada (p. ex., implante dentário, articulação protética), (4) hematógena, (5) crônica e (6) aguda.[21,59] A osteomielite resultante de difusão local a partir de região contígua contaminada ou outra fonte infecciosa geralmente está associada a trauma, cirurgia óssea ou recolocação de articulação. Aproximadamente 15% dos diabéticos desenvolvem patologias nos pés, necessitando de amputações com os fatores contribuintes de isquemia do osso e de tecido mole, além de neuropatia periférica motora, sensitiva ou autônoma. A quantidade de osteomielite associada a diferentes implantes ósseos está aumentanda; e isso inclui os implantes dentários.[21,59] A disseminação da bactéria para o sangue por via hematogênica é comum principalmente em crianças na puberdade e em pacientes idosos imunocomprometidos. A osteomielite crônica é infecção de longo prazo, com meses ou anos de duração, caracterizada pela persistência do microrganismo, inflamação em baixo nível, formação de sequestro ósseo e com trajeto fistuloso. A osteomielite aguda desenvolve-se em alguns dias ou semanas.

O tratamento para a osteomielite geralmente inclui a terapia com antibióticos e cirurgia. Devido à multiplicidade da etiologia dos microrganismos, parece ser essencial fazer cultura e testes de sensibilidade a antibacterianos o mais rápido possível para que seja iniciada a terapia antibiótica mais apropriada.[45] A doença pode ter etiologia polimicrobiana com média de 3,9 microrganismos por cultura. As causas microbianas da osteomielite aumentam de acordo com o sítio anatômico. Os microrganismos mais comumente associados à osteomielite orofacial incluem os estreptococos, lactobacilos, *Eubacterium*, *Klebsiella pneumoniae, S. aureus, Acinetobacter baumanii* e *P. aeruginosa*.[21]

Infecções no espaço cervical profundo

As infecções no espaço cervical profundo emergem mais comumente de infecções nas vias aéreas superiores (47,5% a 53,2%) e infecções odontológicas (28,8% a 30,5%).[10,46] Os espaços envolvidos incluem o espaço sublingual, submilo-hioideo, (submentual,

submandibular), laterofaríngeo (parafaríngeo, perifaríngeo, pterigofaríngeo, retrofaríngeo) e espaço massetérico (masseter, pterigotemporal, parotídeo, peritonsilar).[87] Essas infecções incluem a síndrome de Lemierre (tromboflebite supurativa da veia jugular interna por embolia séptica) e angina de Ludwig. As infecções cervicais profundas parecem ser mais comuns em pacientes com diabetes *mellitus*[47] e em pacientes com baixo *status* socioeconômico e com higiene bucal deficiente.[3]

A microbiologia das infecções no espaço cervical profundo é composta principalmente por microrganismos comensais que, por alguma razão, rapidamente viajaram através dos planos fasciais e que provavelmente adquiriram genes de virulência que normalmente não possuiriam. Esses microrganismos incluem os VGS, *S. aureus, Peptostreptococcus, K. pneumoniae* e anaeróbios orais (*Porphyromonas, Prevotella* e espécies de *Fusobacterium*).[9]

Não existem dados para apoiar a profilaxia pré-tratamento ou pós-cirúrgica para prevenir as infecções no espaço cervical profundo (Cap. 49). Por razões desconhecidas, essas bactérias, normalmente comensais e inofensivas, tornam-se muito agressivas e rapidamente se espalham pelas regiões submandibulares. Essas infecções geralmente são polimicrobianas, tornando o tratamento somente com o antibiótico muito difícil, e devem ser tratadas com incisão e drenagem.

Angina de Ludwig

Como primeiramente descrita por Ludwig, em 1836, a angina de Ludwig é caracterizada por edema bilateral maciço do assoalho bucal, com elevação patognomônica da língua contra o palato e parede posterior da faringe, junto com edema de glote que resulta em obstrução das vias aéreas de forma potencialmente fatal – portanto, os termos vernaculares *morbus strangulatoris, angina maligne* e *garotillo* ("laço do carrasco"). A angina de Ludwig envolve os tecidos conectores, as fáscias e músculos e se espalha pelos planos fasciais através dos espaços submandibular, sublingual e submentual, e potencialmente para a faringe, região retrofaríngea e mediastino.[77] Aproximadamente 70% a 80% dos casos possuem origem odontológica, com 99% exibindo inchaço bilateral no pescoço; 95% apresentam elevação da língua; 89% têm febre e 71% apresentam trismo.[77] Dos 71 pacientes dos quais foram obtidas culturas, 35% das espécies eram VGS, 28% eram "outros" estreptococos, 14% eram estafilococos e 27% eram *Porphyromonas* e *Prevotella* e outros anaeróbios, com poucos isolamentos de *P. aeruginosa* e *Escherichia coli*.[70] A grande preponderância dos estreptococos enfatiza sua capacidade para espalhar-se rapidamente pelos tecidos.

Infecções no mediastino

Raramente, os microrganismos orais podem atravessar vias anatômicas e atingir o mediastino. A flora microbiana é tipicamente diversa, sendo o único microrganismo predominante o VGS, seguido pelas *Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium* e estafilococos. Raros casos isolados incluem *E. coli, P. aeruginosa, Clostridium perfringens, Enterobacter, Enterococcus, H. influenzae, K. pneumoniae* e *Proteus vulgaris*.

Fasciite necrotizante

A fasciite necrotizante é rara, porém fatal infecção que envolve as camadas superficiais da fáscia cervical, extremidades, abdome e períneo.[36] Foi primeiramente descrita por Hipócrates e também foi conhecida como *gangrena estreptocócica, hospitalar ou "galopante"*. Mais recentemente, a imprensa batizou-a de "doença devoradora de carne". O termo fasciite necrotizante foi primeiramente empregado em 1952.[36]

A causa mais comum da fasciite necrotizante na cabeça e pescoço é infecção dentária (de origem odontológica), com 9% de todos os casos localizados na região da cabeça e pescoço.[38] Em revisão de 125 casos relatados pela literatura, observou-se que (1) a proporção homem/mulher era de 3:1; (2) a origem da infecção de 66 casos foi na mandíbula, 11 no maxilar e 48 não determinadas; (3) a infecção periapical foi a causa mais comum e (4) 70 dos 125 pacientes tinham complicações sistêmicas (p. ex., alcoolismo, hipertensão, cirrose hepática, síndrome da imunodeficiência adquirida [AIDS], abuso intravenoso de *drogas* e insuficiência renal). Apesar da terapia agressiva, a taxa de mortalidade foi de 19,2%.[103] Em outros casos, a morte pode ocorrer dentro de algumas horas e a taxa de mortalidade alcançar até 50%.

Actinomicose cervicofacial

Os microrganismos que mais comumente causam actinomicose são *A. israelii*, *A. naeslundii*, *Actinomyces ondontolyticus* e *Actinomyces viscosus*. A actinomicose cervicofacial geralmente ocorre em um dos dois padrões distintos: (1) massa de crescimento lento e crônico, desenvolvendo-se em múltiplos abscessos e fístulas ou (2) massa aguda, flutuante supurativa e piogênica. Os locais atingidos, na cabeça e no pescoço, incluem língua, laringe, hipofaringe, mandíbula, queixo, escalpo, seios paranasais, palato e glândula parótida. O característico grânulo sulfuroso é uma pequena colônia de filamentos de actinomicetos grosseiramente entrelaçados, que lembra um grão de enxofre. Também é provável que esteja associado a *A. actinomycetemcomitans, E. corrodens,* espécies de *Fusobacterium*, *S. aureus*, estreptococos e enterococos. As espécies de *Actinomyces* são geralmente suscetíveis à penicilina G ou penicilina V e podem necessitar de remoção cirúrgica.

Resistência Microbiana dos Patógenos Orofaciais

Os dados sobre a sensibilidade aos antibióticos dos patógenos orofaciais são muito limitados, variam de acordo com a exposição da comunidade aos antibióticos e dependem crucialmente de que maneira a concentração mínima inibitória (MIC) média é selecionada como limite para a resistência (quanto mais alta a MIC escolhida, menor o número de microrganismos classificados como "resistentes"). O limite é a MIC na qual os microrganismos são ditos resistentes se não foram destruídos ou inibidos em seu crescimento.

Embora os dados em relação aos padrões de resistência microbiana dos patógenos orofaciais sejam limitados, eles são adequados para indicar que existem dificuldades. Até recentemente, havia, e talvez ainda haja, a impressão na Odontologia de que, de alguma forma, a cavidade oral permaneceu relativamente inalterada pela epidemia de resistência aos antibióticos, que afetou outros sistemas ecológicos microbianos em humanos. Atualmente, sabe-se que não existe tal imunidade e que esses microrganismos patogênicos orais podem mostrar resistência substancial aos antibióticos, a qual pode comprometer o tratamento.

Nas décadas de 1950 e 1960, tinha-se a impressão de que os estreptococos orais e o *S. pneumoniae* (pneumococos) coabitavam a orofaringe (mas não a cavidade oral) e possuíam o potencial de transferir genes entre as espécies. Mais tarde, tornou-se evidente que os VGS e os pneumococos apresentavam o mesmo mecanismo de resistência aos β-lactâmicos: uma proteína ligante de penicilina 2b alterada que reduzia muito a afinidade da penicilina para esse receptor. Os genes para essa resistência disseminaram-se dos estreptococos orais para os *S. pneumoniae* orofaríngeos com efeitos devastadores no manuseio de um dos piores destruidores microbianos.

Na década de 1970, os estreptococos dos grupos viridans e os anaeróbios eram universalmente sensíveis aos β-lactâmicos, com 90% a 99% sendo também sensíveis à eritromicina e clindamicina. Em 1983, na África do Sul, foi detectada elevada taxa de resistência à penicilina nos VGS da flora oral de crianças com elevada resistência similar à penicilina em pneumococos.[35] Atualmente, as enzimas β-lactamases são comuns nos microrganismos orais e nos VGS (grupos do *Streptococcus milleri, Streptococcus mutans, Streptococcus salivarius, Streptococcus sanguis, Streptococcus mitis*) com proteínas ligantes de penicilina (PBPs) e eles são crescentemente resistentes aos β-lactâmicos e macrolídeos.

Das crianças tratadas por otite média e expostas a antibióticos repetidos, que tiveram amostra recolhida de sua placa supragengival, 60% dos isolados de *S. sanguis* foram resistentes a pelo menos um antibiótico; 26% a pelo menos dois antibióticos; 32% foram resistentes à amoxicilina; 24% resistentes à penicilina V; e 20% resistentes à penicilina V e à amoxicilina.[31] Em 139 culturas de VGS isolados de infecções orofaciais mistas, 23% foram resistentes à penicilina G; 45% resistentes à eritromicina; 46% resistentes à clindamicina e 44%, ao levofloxacino; 100% foram sensíveis à minociclina.[55] São comuns relatos de taxas de resistên-

cia dos VGS à ampicilina e à amoxicilina em 23% a 81% em pacientes hospitalizados e pacientes da comunidade, dependendo do limite escolhido para a resistência.

Em um grupo de crianças japonesas de alto risco para endocardite bacteriana, 31,7% dos VGS exibiram resistência a MICs de 4 a 16 μg/mL.[74] Crianças tratadas por longo prazo com penicilina para a prevenção da febre reumática possuíam taxas de resistência de 78% a 81%. O problema acumula-se mais adiante, em razão de muitos estreptococos orais serem resistentes a múltiplos antibióticos, com sensibilidade reduzida para as cefalosporinas, os macrolídeos e a clindamicina,[55] como relatado por um estudo em Taiwan, que mostrou taxa de resistência à clindamicina de 20% a 50% e resistência de 30% a 70% para a tetraciclina em *Streptococcus oralis* resistentes à penicilina.[99]

Nos Estados Unidos, 40% a 50% das amostras de VGS são resistentes a MICs maiores ou iguais a 0,25 μg/mL,[49] enquanto em estudo de 43 centros médicos americanos de 1993-1994, 352 culturas sanguíneas de VGS exibiram taxa de resistência de 13,4% a MICs maiores ou iguais a 4 μg/mL (resistência elevada) e 42,9% a MICs de 0,25 a 2 μg/mL (resistência intermediária). A resistência intermediária geralmente evolui para elevada ao longo do tempo.

Muito preocupante é a elevada taxa de resistência β-lactâmica em VGS nos pacientes com neutropenia associada a malignidades hematológicas e em pacientes com risco de endocardite infecciosa. Aproximadamente, 18% a 21% das bacteremias que ocorreram em pacientes imunocomprometidos pode ser causada pelos VGS, principalmente o *S. mitis*, com taxa de resistência à penicilina G e cefradina de 3,2% a 40%,[86], alguns com MICs de 0,25 a 4 μg/mL para penicilina e 2 a 32 μg/mL para a cefradina.

Aproximadamente 25 estudos detectaram a produção de β-lactamases em espécies de *Prevotella* e *Porphyromonas* associadas à periodontite ou infecções orofaciais agudas. A prevalência de β-lactamase nesses isolados clínicos variou de 11% a 100%, dependendo do ano do estudo e tipo de microrganismos, mas a maioria dos estudos detectou média de prevalência entre 30% e 50% de β-lactamase em gram-negativos anaeróbios pigmentados e não pigmentados na cavidade oral. Comumente, esses microrganismos continuam suscetíveis a combinações de inibidor de β-lactâmicos/β-lactamases, metronidazol e azitromicina.

A produção de β-lactamase também está presente em *Veillonella*, *Fusobacterium*, *Capnocytophaga*, *P. aeruginosa* e *B. forsythus*. A exposição prolongada ou repetida aos antibióticos aumenta a presença de β-lactamases em *Prevotella*, *Porphyromonas* e *Fusobacterium* orais.[41,76] Os genes de resistência podem ser compartilhados entre membros das famílias.[54]

A resistência às fluroquinolonas nos VGS está aumentando, e os fatores de resistência podem ser transferidos entre VGS, *Streptococcus constellatus* e *S. pneumoniae*, provocados por mecanismos de efluxo ou mutações puntuais na topoisomerase IV ou na DNA girase. Os *S. aureus* resistentes à meticilina (MRSA) podem estar presentes na cavidade oral de crianças por 5 anos ou mais.[97]

Em estudo de microrganismos encontrados no fluido crevicular gengival de pacientes com periodontite e sua sensibilidade a sete antibióticos por dois períodos de tempo diferentes (1980-1985 e 1991-1995), as taxas de resistência aumentaram em 172% para a tetraciclina, 193% para a doxiciclina, 133% para a penicilina G, 238% para a amoxicilina, 116% para a eritromicina, e 108% para a clindamicina.[107] Os VGS apresentaram sensibilidades variadas: 85% a 100% para a penicilina G, 75% a 100% para a amoxicilina, 46% a 100% para a clindamicina, e 34% a 74% para as tetraciclinas.

De 83% a 100% das espécies de *Veillonella* eram sensíveis à tetraciclina, 89% eram sensíveis à penicilina G, 67% era sensíveis à amoxicilina, 86% eram sensíveis à eritromicina e 94% eram sensíveis à clindamicina. A suscetibilidade do *P. micros* para a tetraciclina e amoxicilina variou entre 67% e 82%, 82% para a eritromicina, 95% para a penicilina G e 91% para a clindamicina. Nesse estudo, o limite utilizado das MICs para determinar a resistência foi alto para alguns casos: 4 μg/mL para diferentes tetraciclinas e 2 μg/mL para penicilinas, eritromicina e clindamicina. Muitos estudos usam limites mais baixos, o que provavelmente teria mostrado porcentagem ainda mais alta de cepas resistentes.

Os padrões de resistência para os patógenos orofaciais dependem de muitas variáveis, incluindo a frequência e duração da exposição aos antibióticos a partir de profissionais de saúde e do ambiente, idade, exposição de membros familiares aos antimicrobianos, padrões de uso do antibiótico em locais geográficos e as MICs em particular escolhidas como limite de resistência. Os limites que são muito altos subestimam os níveis de resistência microbiana, enquanto os limites que são muito baixos os superestimam. O limite ideal é a MIC comumente obtida em humanos através de doses razoáveis.

A cavidade oral faz tanto parte do mundo microbiano de resistência aos antibióticos quanto qualquer outra parte do corpo, e é sujeita às mesmas forças que garantem a sobrevivência microbiana em qualquer outro lugar. Quanto mais procurarmos por resistência microbiana no ambiente oral, mais fadados estamos a encontrá-la. É provável que as falhas no tratamento das infecções orofaciais continuem a aumentar, resultando em infecções orofaciais mais graves e maior dependência dos procedimentos vigorosos de incisão e drenagem e da terapia com antibióticos sofisticados, a menos que se torne regra universal a utilização dos antibióticos de maneira sábia e criteriosa.

FÁRMACOS ANTIMICROBIANOS ANTIBACTERIANOS

Os fármacos antibacterianos são principalmente classificados de acordo com sua classe química e mecanismo de ação.[8] Podem também ser diferenciados baseando-se no espectro e efeitos adversos. Além desses aspectos dos fármacos antimicrobianos, serão discutidos os usos terapêuticos, incluindo as aplicações dentárias, de cada classe de fármacos.

Antibióticos β-lactâmicos

Em relação à penicilina, diz-se que ela "trouxe mais poder curativo a um profissional de saúde descalço e itinerante, nos cantos mais remotos da África, do que os poderes de todos os médicos da cidade de Nova York juntos".[69] Ainda assim, com a aparente capacidade infinita dos humanos em forçar um sistema até que este se quebre, agora nós temos uma multiplicidade de microrganismos que inicialmente eram sensíveis aos efeitos antimicrobianos das penicilinas, porém agora são altamente resistentes a seu poder de eliminação. Entretanto, os antibióticos β-lactâmicos ainda são os antibióticos mais utilizados no mundo, devido ao seu amplo espectro de atividade e relativa falta de toxicidade apesar da relativamente elevada incidência de alergias.

Os β-lactâmicos são compostos por cinco diferentes grupos de antibióticos, tomando o núcleo β-lactâmico como sua característica comum: penicilinas, cefalosporinas, carbapenens, monobactâmicos e carbacefemas. As penicilinas e cefalosporinas são os mais importantes, sendo os carbapenens (imipeném, meropeném, ertapeném), monobactâmicos (aztreonam) e carbacefemas (loracarbacefe) reservados para infecções graves como as infecções nosocomiais (adquiridas em hospitais). Como grupo, os β-lactâmicos possuem o mais amplo espectro de atividade antimicrobiana, porém seu espectro de ação varia entre muito estrito (p. ex., penicilinas resistentes às β-lactamases) e muito amplo (p. ex., imipeném e algumas cefalosporinas).

Penicilinas

Penicilina é um termo genérico para um grupo de antibióticos que compartilham um núcleo de anel β-lactâmico, efeitos adversos semelhantes e mecanismo de ação parecido, porém diferem em relação ao espectro antibacteriano, farmacocinética e resistência às enzimas β-lactamases.

Química e classificação. A penicilina é um dipeptídeo cíclico que consiste em dois aminoácidos (D-valina, L-lisina), configuração molecular particular desconhecida em formas de vida superiores (Fig. 39-1). A síntese da estrutura básica das penicilinas (ácido 6-aminopenicilânico), em 1958, possibilitou sua manipulação através da adição de inúmeras cadeias laterais aos anéis β-lactâmicos

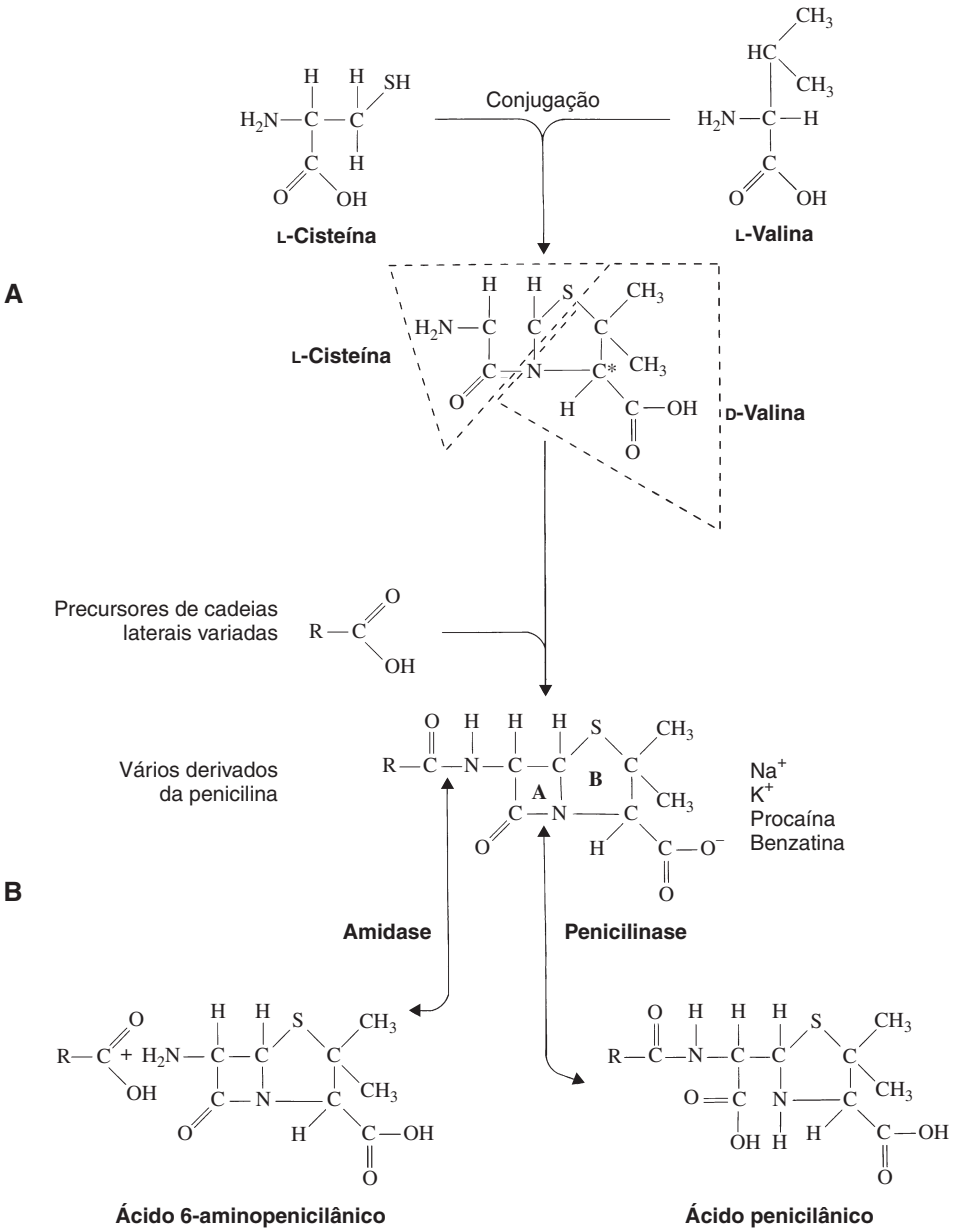


FIGURA **39-1** Biossíntese e hidrólise das penicilinas (conversão isomérica da L-valina e da D-valina durante a conjugação). **A**, Anel β-lactâmico. **B**, Anel tiazolidínico.

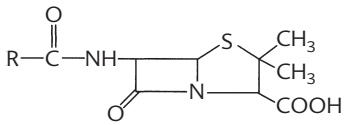
e tiazolidínicos. Diferentes sais (Na^+, K^+, procaína, benzatina) também foram criados com propósitos farmacocinéticos. Com bases nessas modificações, as penicilinas podem ser divididas em quatro grupos: penicilina G e seus congêneres, penicilinas resistentes às β-lactamases (estáveis), penicilinas de espectro estendido (ampliado) e penicilinas de espectro estendido com inibidores de β-lactamases (Tabela 9-2).

As penicilinas estáveis em ácido são resistentes à quebra pelo ácido estomacal, indicando sua utilidade como fármacos orais. A penicilina V, amoxicilina e cloxacilina são exemplos. Outros exemplos de fármacos com utilidade oral são listados na Tabela 39-2. As penicilinas resistentes às penicilinases são resistentes a algumas β-lactamases. As bactérias, principalmente os estafilococos, desenvolvem resistência à penicilina, principalmente através da produção de enzimas β-lactamases (penicilinases) que inativam as penicilinas através da clivagem do núcleo do ácido 6-aminopenicilânico para alcançar os derivados do ácido penicilânico. A produção da penicilinase estafilocócica é codificada por um plasmídeo que pode ser transferido para outras bactérias. A meticilina foi o primeiro derivado semissintético a ser introduzido no mercado que era estável na presença de β-lactamases. Subsequentemente, a nafcilina e outros três derivados isoxazolil (oxacilina, cloxacilina e dicloxacilina) também foram introduzidos no mercado. As fórmulas estruturais desses derivados semissintéticos são mostradas na Tabela 39-2.

As penicilinas de espectro estendido são representadas por dois grupos de derivados da penicilina. Um grupo inclui a ampicilina, a primeira penicilina de espectro estendido a ser comercializada; a amoxicilina, um congênere próximo da ampicilina; e a bacampicilina, um fármaco que é rapidamente hidrolisado *in vivo*, tornando-se uma ampicilina (o que é responsável pelos seus efeitos farmacológicos e tóxicos). O segundo grupo é composto pela carbenicilina, a primeira penicilina que mostrou atividade sobre espécies de *Pseudomonas* e de *Proteus* produtores de indol, e a ticarcilina, mezlocilina e piperacilina, que são fármacos que apresentam atividade melhorada sobre a *P. aeruginosa*.[75] As estruturas moleculares desses agentes encontram-se na Tabela 39-2. A carbenicilina, na forma injetável, não está mais disponível nos

TABELA **39-2**

Estruturas e Características dos Derivados da Penicilina



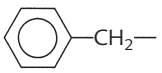
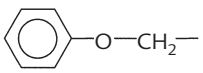
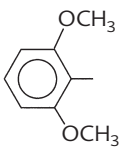
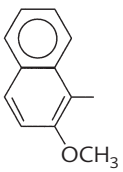
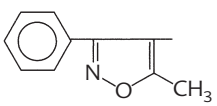
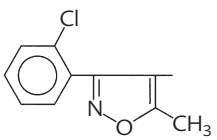
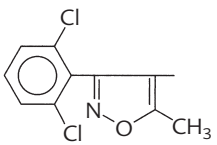
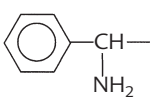
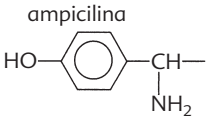
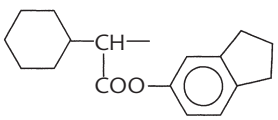
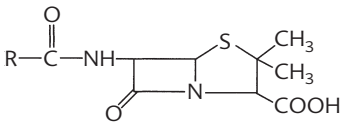
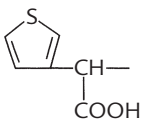
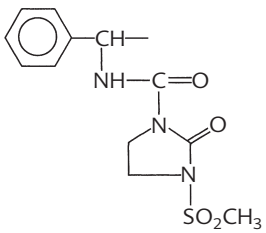
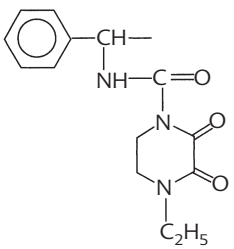
NOME GENÉRICO	CADEIA LATERAL (R)	NOME COMERCIAL	VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Penicilina G e Congêneres			
Penicilina G			IM, IV, oral*
Penicilina V			Oral
Penicilina benzatina G	A mesma que na penicilina G	Benzetacil	IM
Penicilina procaína G	A mesma que na penicilina G		IM
Procaína + penicilina benzatina G	A mesma que na penicilina G		IM
Penicilinas Resistentes às β-lactamases			
Meticilina†			IM, IV
Nafcilina			Oral, IM, IV
Oxacilina			Oral, IM, IV
Cloxacilina			Oral
Dicloxacilina			Oral
Penicilinas de Espectro Estendido			
Aminopenicilinas			
Ampicilina			Oral, IM, IV
Bacampicilina	1-etoxicarbonil-oxietil-éster da ampicilina		Oral
Amoxicilina			Oral
Carboxipenicilinas			
Carbenicilina indanila			Oral

TABELA **39-2**

Estruturas e Características dos Derivados da Penicilina — Continuação



NOME GENÉRICO	CADEIA LATERAL (R)	NOME COMERCIAL	VIA DE ADMINISTRAÇÃO
Ticarcilina			IM, IV
Ureidopenicilinas			
Mezlocilina			IM, IV
Piperacilina			IM, IV
Penicilinas de Espectro Estendido + Inibidores de β-Lactamases			
Amoxicilina + clavulanato		Clavulin	Oral
Ampicilina + sulbactam			IM, IV
Piperacilina + tazobactam			IV
Ticarcilina + clavulanato			IV

*Pouco absorvido por via oral.
†Descontinuado nos Estados Unidos.
IM, intramuscular; *IV*, intravenosa.

Estados Unidos, porém a indanil carbenicilina, a forma oral, ainda é utilizada.

Mecanismo de ação e espectro antibacteriano. No início da descoberta da penicilina, foi observado que o fármaco agia somente em microrganismos cuja divisão era rápida; mais tarde, foi determinado que os precursores da parede celular bacteriana (os nucleotídeos Park) acumulavam-se nas bactérias sensíveis quando expostas às penicilinas. Foi determinado, então, que a penicilina era um análogo estrutural da D-alanina; a etapa final na formação da rígida parede celular bacteriana era a reação de transpeptidação que envolve a remoção enzimática do terminal D-alanina para permitir a formação completa da parede celular de peptídeoglicana. Os β-lactâmicos são inibidores competitivos de diferentes enzimas (transpeptidases, carboxipeptidases), coletivamente chamadas de *enzimas sensíveis à penicilina*, ou mais comumente de PBPs. Os β-lactâmicos promovem a formação de uma parede celular deficiente no microrganismo com diferentes formatos (oval, retangular, esférica), dependendo da PBP em particular que for afetada; com isso, eles não conseguem manter a pressão osmótica interna e, eventualmente, rompem-se. O mecanismo de ação dos β-lactâmicos é um exemplo clássico do objetivo de Ehrlich e sua "*bala mágica*" ou, mais especificamente, uma substância química que inibe a atividade celular presente somente nas bactérias (de parede celular rígida) e não encontrada em humanos.

Em algumas espécies bacterianas, os β-lactâmicos possuem um mecanismo de ação adicional, ao ativarem uma enzima, a muramil sintetase, que é responsável pela separação das células-filhas após a divisão celular. A ativação dessa enzima, sem de fato estar ocorrendo a divisão celular, leva à lise da parede celular (autólise) e literalmente ao *suicídio* bacteriano.

Considerando esses mecanismos, é aparente o motivo de serem necessários níveis sanguíneos cada vez maiores dos β-lactâmicos para que ocorra sucesso (nem todas as bactérias de dividem ao mesmo tempo) e o porquê de as penicilinas não eliminarem os microrganismos rapidamente (demora certo tempo para a inibição da enzima e eventual ruptura do microrganismo). Essa observação de que os β-lactâmicos eliminam lentamente as bactérias levantou questões em relação ao mecanismo de ação na profilaxia da endocardite: se elas atuam somente através da eliminação microbiana ou pela alteração da parede celular para retardar a ligação da bactéria para danificar as válvulas cardíacas.

A penicilina G e a penicilina V são antibióticos com espectro de ação restrito e possuem atividade principalmente sobre cocos e bacilos gram-positivos e cocos gram-negativos. As outras peni-

cilinas possuem espectro de ação estendido e maior atividade sobre alguns bacilos gram-negativos.

As penicilinas utilizadas como agentes de escolha para o tratamento de microrganismos específicos estão listadas no Quadro 39-2 (principalmente de acordo com o Medical Letter of Drugs and Therapeutics.[18,33,110] A amoxicilina e a penicilina G são os fármacos de escolha sobre VGS, *Peptostreptococcus, E. corrodens, F. nucleatum, A. israelii, Clostridium tetani, C. perfringens, Leptotrichia buccalis, Neisseria*, e *Prevotella* e *Porphyromonas* não produtoras de β-lactamases.[18,33,110] A amoxicilina, associada ao clavulanato é eficaz sobre *K. pneumoniae, Enterobacter, M. catarrhalis, Bacteroides fragilis*, estafilococos produtores de β-lactamases não resistentes à meticilina e *Prevotella* e *Porphyromonas* produtoras de β-lactamases.[33]

A amoxicilina e a penicilina V são os primeiros fármacos de escolha para o tratamento de infecções orofaciais em pacientes não alérgicos, porém não ineficazes sobre os estreptococos (VGS) com PBPs alteradas. O impacto clínico da falha na terapia antibiótica sobre esses estreptococos resistentes e anaeróbios orais gram-positivos produtores de β-lactamases provavelmente é significativa, porém ainda não foi determinado por estudos clínicos. Baseando-se no espectro antimicrobiano das penicilinas G e V e outras características clínicas, esses fármacos são úteis no tratamento de numerosas doenças (Quadro 39-3).

Resistência bacteriana. As bactérias escapam dos efeitos de eliminação dos β-lactâmicos por três mecanismos: ligação diminuída do fármaco às PBPs (sítios-alvo alterados), hidrólise pelas enzimas β-lactamases (inativação enzimática) ou desenvolvimento de tolerância pela perda do mecanismo de autólise (a penicilina torna-se bacteriostática, em vez de bactericida). Na maioria das espécies, o principal mecanismo é a produção de β-lactamases.

Absorção, destino e eliminação. A Tabela 39-3 lista importantes propriedades farmacocinéticas das penicilinas orais.[13,72] A penicilina G (benzilpenicilina) raramente é utilizada por via oral, em razão de sua baixa taxa de absorção gástrica. Se for prescrita para uso oral, deve ser utilizada em doses quatro a cinco vezes maiores que os fármacos usados por via parenteral. A penicilina V e a amoxicilina são bem absorvidas por via oral, sendo a meia-vida e a concentração máxima no soro da amoxicilina consideravelmente superiores. A melhor absorção oral seria um motivo para a utilização da amoxicilina, em vez da penicilina G, porém, apesar de ambos os fármacos serem eficazes sobre microrganismos sensíveis causadores de infecções orofaciais, são igualmente ineficazes sobre VGS com alterações nas PBPs.

A penicilina G procaína e a penicilina G benzatina são formas de reposição preparadas para injeção intramuscular com liberação lenta do sítio de injeção (Fig. 39-2). As concentrações livres não ligadas a proteínas no soro das penicilinas são de 0,9 μg/mL para a penicilina G, 0,8 μg/mL para a penicilina V, 0,45 μg/mL para a dicloxacilina e 6,2 μg/mL para a amoxicilina.[13] A via de eliminação é principalmente através dos rins, com metabolização hepática limitada.[13]

Os antibióticos β-lactâmicos produzem eliminação tempo-dependente das bactérias, e é necessária dosagem frequente para manter a concentração dos níveis sanguíneos relativamente constante, com a menor flutuação possível.[101] O poder de eliminação dos β-lactâmicos atinge o máximo quando a concentração é três a quatro vezes maior que a MIC para os microrganismos suscetíveis.[101] O principal determinante da eficácia dos β-lactâmicos é o período de tempo no qual a concentração do fármaco na área infectada é maior que a MIC do microrganismo infectante.[101]

Para ser o mais efetivo possível, as concentrações dos β-lactâmicos no soro e nos tecidos deve ser maior que a MIC durante 50% a 70% do intervalo entre as doses[22] As embalagens atuais recomendam intervalos entre as doses de 6 horas para a penicilina V e as cefalosporinas orais de primeira geração. Alguns fármacos possuem meia-vida muito curta (de 30 a 45 minutos),[33] e, consequentemente, o intervalo de 6 horas entre as doses pode resultar em

QUADRO 39-2

Penicilinas como Fármacos de Escolha ou Agentes Alternativos (Penicilina G, Penicilina V, Ampicilina ou Amoxicilina, a Menos que Seja Contraindicado)

*Acinetobacter**
Actinomyces israelii
Bacillus anthracis
*Bacteroides**
*Campylobacter fetus**
Capnocytophaga canimorsus
*Citrobacter freundii**
Clostridium perfringens
Clostridium tetani
Eikenella corrodens
*Enterobacter**
Erysipelothrix rhusiopathiae
Fusobacterium nucleatum
Estreptococos dos grupos A, B, C e G
Listeria monocytogenes
Neisseria meningitidis
Pasteurella multocida
Peptostreptococcus micros
*Serratia marcescens**
Proteus mirabilis
Spirillum minus
Streptobacillus moniliformis
Staphylococcus aureus/Staphylococcus epidermidis†
Streptococcus bovis
Treponema pallidum
VGS

Obtido de Choice of antibacterial drugs, *Med Lett Drugs Ther* 5:33-50, 2007; *Facts and comparisons*, St Louis, 2008, Facts and Comparisons; Wright AJ: The penicillins, *Mayo Clin Proc* 74:290-307, 1999.
*Imipeném/meropeném.
†Penicilinas resistentes às β-lactamases caso sejam suscetíveis à meticilina.
VGS, estreptococos do grupo viridans.

QUADRO 39-3

Principais Utilizações da Penicilina G, Penicilina V e Amoxicilina em Doenças

Abscessos, incluindo orodental
Bacteremia (gram-positivos)
Endocardite
Gangrena gasosa
Mastoidite
Meningite
Infecções orodental
Osteomielite
Pericardite
Infecções periodontais
Faringite
Pneumonia
Febre por mordida de rato
Escarlatina
Artrite supurativa
Sífilis
Estomatite de Vincent
Doença de Weil
Infecções em feridas

Essas doenças são causadas por diferentes cocos e bacilos gram-positivos e alguns microrganismos gram-negativos, espiroquetas e microrganismos anaeróbios. O teste de sensibilidade pode ser essencial para algumas na determinação da média das concentrações inibitórias mínimas.

TABELA **39-3**

Farmacocinética de Diferentes Penicilinas Orais

PENICILINA	ABSORÇÃO ORAL (%)	MEIA-VIDA (h)	NÍVEIS MÁXIMOS NO SORO (μg/mL)	LIGAÇÃO À PROTEÍNA	ABSORÇÃO AFETADA POR ALIMENTOS (LÁBIL A ÁCIDOS)
Penicilina G	20	0,5	2	45-68	Sim
Penicilina V	60-73	0,5	4	75-89	Não
Amoxicilina	75-90	0,7-1,4	7,5	17-20	Não
Dicloxacilina	35-76	0,3-0,9	15	95-97	Sim
Amoxicilina-clavulanato	75-90	0,7-1,4	7,5	17-20	Não

Obtido de Cars O: Efficacy of beta-lactam antibiotics: integration of pharmacokynetics and pharmacodinamics, *Diag Microbiol Infect Dis* 27:29-33, 1997; Neu HC: Penicillins, In Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, editors: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 5, New York, 1990, Churchill Livingstone.

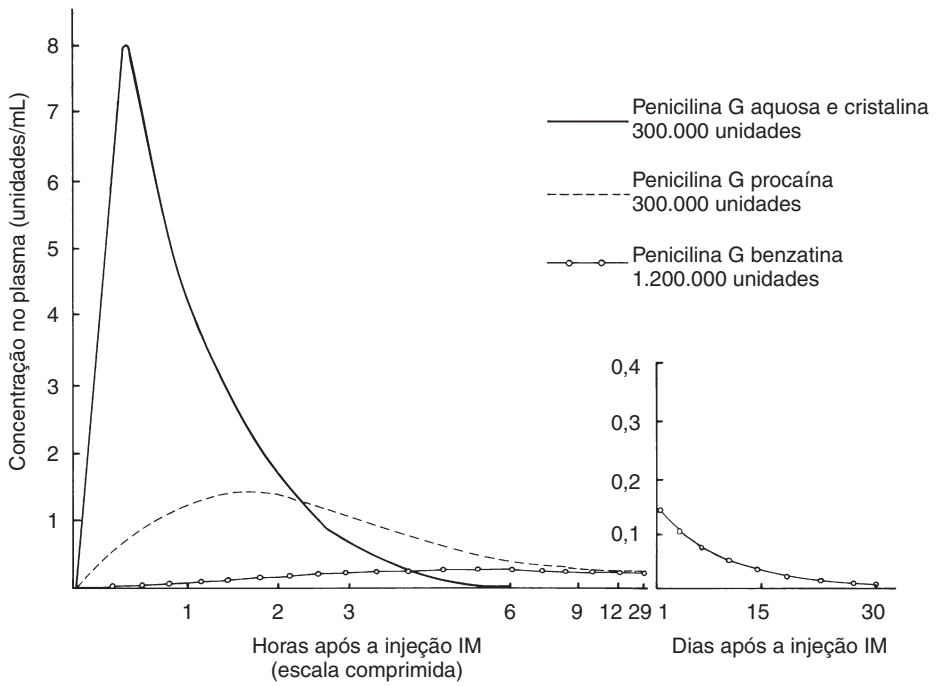


FIGURA **39-2** Comparação das concentrações no plasma da penicilina G obtida de doses da forma solúvel *versus* a forma de administração de reposição intramuscular (IM).

concentrações muito baixas no soro pelas últimas 2 ou 3 horas. A administração contínua da penicilina por via intravenosa vem recebendo maior atenção como modo para contornar esse problema.

Inibidores de β-lactamases. Atualmente, estão disponíveis três agentes que se ligam de maneira irreversível ao sítio catalítico das β-lactamases suscetíveis, impedindo a hidrólise dos antibióticos β-lactâmicos: o ácido clavulânico, o sulbactam e o tazobactam. O ácido clavulânico é derivado do *Streptomyces clavligerus*; o sulbactam é um ácido penicilânico sulfonado semissintético e o tazobactam está quimicamente relacionado ao sulbactam.[11] Todos os inibidores de β-lactamases possuem o mesmo mecanismo de ação, que é a ligação ao sítio ativo das β-lactamases, onde são convertidos a um produto inativo pela própria β-lactamase ("inibição suicida").[11] Apenas o ácido clavulânico é absorvido por via oral. O ácido clavulânico é combinado com a amoxicilina; o sulbactam, com a ampicilina; e o tazobactam, com a piperacilina.

Os inibidores de β-lactamases geralmente são eficazes sobre β-lactamases mediadas por plasmídeos encontradas em *S. aureus* sensíveis à meticilina (MSSA), *H. influenzae, Haemophylus ducreyi*, *E. coli*, *K. pneumoniae, Proteus mirabilis, Listeria*, *Neisseria gonorrheae*, todos os anaeróbios e alguns membros da família *Enterobacteriacea*. Geralmente, não apresentam atividade sobre β-lactamases mediadas por cromossomos encontradas em *Enterobacter, P. aeruginosa*, *Morganella morganii*, *S. marcescens* e microrganismos produtores de β-lactamases induzíveis de espectro estendido.

O objetivo terapêutico dos inibidores das β-lactamases é impedir a hidrólise das penicilinas durante o tratamento de microrganismos produtores de β-lactamases responsáveis por causar quadros de otite média e sinusite (*S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis*), pneumonia nosocomial (MSSA ou *K. pneumoniae*), abscessos intra-abdominais causados por anaeróbios produtores de β-lactamases e outros microrganismos, e algumas infecções no trato respiratório superior. As combinações β-lactâmico/inibidor de β-lactamase não apresentam vantagens sobre microrganismos não produtores de β-lactamases e não possuem atividade sobre o MRSA; muitos CoNS e enterococos; e sobre as β-lactamases induzíveis produzidas pela *P. aeruginosa*, *S. marcescens, Enterobacter cloacae, Citrobacter freundii* e *M. morganii*.[11] Essas combinações β-lactâmico/inibidor de β-lactamase podem frequentemente ser úteis como alternativa antibiótica sobre *Bacteroides, M. catarrhalis, E. coli, K. pneumoniae, Proteus* produtores de indol, *Providencia rettgeri*, *Providencia stuartii*, *E. corrodens, Pasteurella multocida* e *Pseudomonas pseudomallei* (Quadro 39-2).[18]

Usos terapêuticos na Odontologia. Devido ao fato de a via oral ser a mais segura, mais conveniente e o modo de administração mais barato para os fármacos, o tratamento de pacientes odontológicos é favorecido. Atualmente, a penicilina V é o antibiótico mais frequentemente prescrito para terapia de infecções de origem dentária, porém a amoxicilina possui farmacocinética significativamente superior. A penicilina G parenteral é reservada para o tratamento de infecções graves em pacientes ou situações nas quais a via oral está comprometida (como na síndrome de má absorção e êmese).

Em alguns casos, as penicilinas G e V e a amoxicilina não se encaixam no tratamento de infecções orais. Algumas infecções dentárias são causadas por microrganismos produtores de β-lactamases (penicilinases) e, em tais casos, o antibiótico apropriado é um derivado da penicilina resistente às penicilinases, a eritromicina ou à clindamicina. Os pacientes que vêm recebendo terapia profilática ampla com penicilina para prevenção da febre reumática geralmente necessitam de outro antibiótico se eles adquirem uma infecção ou se necessitam de profilaxia para a endocardite. Algumas infecções periodontais estão associadas a microrganismos aeróbios e anaeróbios, gram-positivos e gram-negativos, para os quais o agente bacteriano com maior espectro antibacteriano, tal como a amoxicilina ou, mais comumente, a associação β-lactâmico/inibidor de β-lactamase, ambos combinados com o metronidazol, pode ser a terapia de escolha. A Tabela 39-4 resume a terapia antimicrobiana baseada nos patógenos; ela enfatiza a importância da penicilina V e da amoxicilina.

Efeitos adversos. Os efeitos adversos das penicilinas são de natureza alérgica e não alérgica.

Alergia à Penicilina. As reações alérgicas às penicilinas são comuns, enquanto letalidades causadas pela alergia não são tão comuns. A alergia às penicilinas varia entre 0,7% e 8% em diferentes estudos, com taxas de 0,7% a 4% de possibilidade de ocorrer reação alérgica (média de 2%) a qualquer momento ao longo do curso da terapia com a penicilina.[49,50] A maioria das manifestações alérgicas são reações maculopapulares ou na forma de urticária na pele.

A penicilina pode ser a causa mais comum de morte por choque anafilático nos Estados Unidos, sendo responsável por 75% de todos os casos e responsável por 400 a 800 mortes anuais. Entretanto, esses números podem estar subestimados. A anafilaxia induzida pela penicilina é mais comum em adultos de 20 a 49 anos de idade.[49,50] A estimativa de anafilaxia grave causada pela penicilina varia de 0,004% a 0,015% dos indivíduos expostos e, do ponto de vista de números de exposições, é de, possivelmente, 1 a cada 1.200 a 1 a cada 2.500 exposições à penicilina. A taxa de letalidade pode ser de 1 a cada 60.000 pacientes (16 a cada 1 milhão),[79,81] porém os dados relacionados à alergia à penicilina são limitados.

Eventualmente, 1% a 10% da população geral exposta à penicilina terapêutica apresenta reação alérgica, com aumento de frequência com o aumento da idade. Estudos retrospectivos sugerem que a incidência de alergia varia de acordo com a via de administração – oral (0,3%), intravenosa (2,5%) e intramuscular (5%). A

TABELA **39-4**

Fármacos Utilizados para o Tratamento de Infecções Causadas por Microrganismos Específicos

MICRORGANISMO	FÁRMACO DE PRIMEIRA ESCOLHA	FÁRMACOS ALTERNATIVOS*
Cocos Gram-positivos		
Espécies de *Staphylococcus*		
Sensíveis à meticilina	Penicilinas resistentes a penicilases (p. ex., cloxacilina)	Cefalosporinas de primeira geração, vancomicina, clindamicina, imipeném, meropeném, fluorquinolona, linezolida, daptomicina
Resistentes à meticilina	Vancomicina com ou sem gentamicina ou rifampina	Quinupristina-dalfopristina,linezolida, fluorquinolona, doxiciclina, trimetoprima-sulfametoxazol, tigeciclina, daptomicina
Streptococcus pyogenes	Penicilina G ou V	Cefalosporina, eritromicina, vancomicina, clindamicina, claritromicina, azitromicina, linezolida, daptomicina
Streptococcus do grupo *viridans*		
Infecções orais	Penicilina G ou V	Eritromicina, clindamicina, cefalosporina
Bacteremia ou endocardite	Penicilina G com ou sem gentamicina	Ceftriaxona, vancomicina
Streptococcus, anaeróbios (*Peptostreptococcus*)	Penicilina G ou V	Cefalosporina, clindamicina, vancomicina
Streptococcus pneumoniae	Penicilina G ou V, amoxicilina	Cefalosporina, trimetoprima-sulfametoxazol, eritromicina, clindamicina, claritromicina, azitromicina, levofloxacina, gemifloxacina, moxifloxacina, meropeném, imipeném, ertapeném
Espécies de *Enterococcus*	Ampicilina, amoxicilina, penicilina G com gentamicina	Vancomicina com gentamicina, ou linezolida, quinupristina-dalfopristina
Cocos Gram-negativos		
Neisseria gonorrhoeae	Ceftriaxona	Cefotaxima, cefixima, penicilina G
Neisseria meningitidis	Penicilina G	Cefotaxima, ceftrizoxima, ceftriaxona, cloranfenicol, fluorquinolona, sulfonamida
Moraxella (Branhamella) catarrhalis	Fluorquinolona, cefuroxima	Trimetoprima-sulfametoxazol, amoxicilina-clavulanato, eritromicina, claritromicina, azitromicina, doxiciclina, cefotaxima, ceftrizoxima, ceftriaxona
Bacilos Gram-positivos		
Bacillus anthracis	Ciprofloxacina, tetraciclina	Penicilina G, eritromicina, amoxicilina, imipeném, clindamicina, levofloxacina
Clostridium difficile	Metronidazol	Vancomicina
Clostridium perfringens	Penicilina G, clindamicina	Imipeném, meropeném, ertapeném, metronidazol, cloranfenicol
Clostridium tetani	Metronidazol	Penicilina G, doxiciclina
Corynebacterium diphtheriae	Macrolídeo	Penicilina G

TABELA **39-4**

Fármacos Utilizados para o Tratamento de Infecções Causadas por Microrganismos Específicos — cont.

MICRORGANISMO	FÁRMACO DE PRIMEIRA ESCOLHA	FÁRMACOS ALTERNATIVOS*
Espécies de *Corynebacterium* (difteroides)	Vancomicina ou penicilina G com gentamicina	Eritromicina
Bacilos Gram-negativos		
Cepas orofaríngeas de *Bacteroides*	Penicilina G	Cefotetana, cefoxitina, clindamicina, metronidazol, ampicilina-sulbactam, amoxicilina-clavulanato
Capnocytophaga canimorsus	Penicilina G ou V	Cefotaxima, ceftriaxona, ceftrizoxima, clindamicina, ciprofloxacina, imipeném, meropeném, vancomicina, fluorquinolona
Eikenella corrodens	Ampicilina, amoxicilina-clavulanato	Eritromicina, ceftriaxona, doxiciclina, claritromicina, azitromicina
Escherichia coli	Cefotaxima, ceftozoxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima	Ciprofloxacina, ampicilina com ou sem gentamicina, tobramicina ou amicacina, aztreonam, penicilina de espectro estendido com inibidores de penicilase, trimetoprima-sulfametoxazol, imipeném, meropeném, ertapeném, fluorquinolona, tigeciclina
Espécies de *Fusobacterium*	Penicilina G, penicilina V, metronidazol	Clindamicina, cefoxitina, eritromicina
Haemophylus influenzae	Cefotaxima, ceftriaxona, trimetoprima-sulfametoxazol	Ampicilina ou amoxicilina com ou sem inibidor de penicilase, cefaclor, cefuroxima, fluorquinolona, claritromicina, azitromicina
Klebsiella pneumoniae	Cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima	Aminoglicosídeo, aztreonam, fluorquinolona, imipeném, meropeném, ertapeném, mezlocilina, penicilina de espectro estendido com inibidor de penicilase, piperacilina, tigeciclina, trimetoprima-sulfametoxazol
Legionella pneumophila	Azitromicina ou ciprofloxacina ou outra fluorquinolona com ou sem rifampina	Trimetoprima-sulfametoxazol, eritromicina, doxiciclina com ou sem rifampina
Leptotrichia buccalis	Penicilina G, penicilina V	Clindamicina, doxiciclina, eritromicina
Proteus mirabilis	Ampicilina	Aminoglicosídeo, cefalosporina, fluorquinolona, ticarcilina/clavulanato, piperacilina/tazobactam, aztreonam, imipeném, meropeném, ertapeném
Pseudomonas aeruginosa	Ticarcilina/clavulanata, piperacilina/tazobactam com ou sem aminoglicosídeo, ciprofloxacino	Aztreonam, ceftazidima, cefepima ou imipeném com aminoglicosídeo, doripeném
Salmonella typhi	Ceftriaxona, ciprofloxacina ou levofloxacina	Amoxicilina, ampicilina, trimetoprima-sulfametoxazol, cloranfenicol
Shigella	Fluorquinolona	Trimetoprima-sulfametoxazol, ampicilina, azitromicina, ceftriaxona
Outros Microrganismos		
Mycobacterium tuberculosis	Isoniazida com rifampicina (ou rifabutina ou rifapentina) e pirazinamida com ou sem etambutol	Etambutol, estreptomicina, amicacina, ciprofloxacina, ofloxacina, capreomicina, canamicina, etionamida, ácido aminossiálico, cicloserina (em combinações)
Actinomyces israelii	Penicilina G	Doxiciclina, eritromicina, clindamicina
Nocardia asteroides	Trimetoprima-sulfametoxazol	Minociclina, sulfisoxazol, amicacina, imipeném, meropeném, ceftriaxona, linezolida, cicloserina
Treponema pallidum	Penicilina G	Ceftriaxona, doxiciclina
Chlamydia psittaci	Doxiciclina	Cloranfenicol
Rickettsiae	Doxiciclina	Fluorquinolona, cloranfenicol, rifampina
Candida albicans	Nistatina, clotrimazol, fluconazol	
Lesões orais	Fluconazol, itraconazol	Itraconazol
Infecções sistêmicas	Fluconazole, itraconazole	Anfotericina B com ou sem flucitosina
Vírus†		
Herpes simples		
Orolabial	Penciclovir	
Ceratite	Aciclovir	Trifluridina, foscarnet
Infecção genital	Aciclovir	Valaciclovir, famciclovir
Encefalite	Aciclovir	
Vírus da imunodeficiência humana	Zidovudina com outro análogo de nucleosídeo, além de um inibidor de protease†	Zidovudina com outro análogo de nucleosídeo, adicionado da nevirapina, com ou sem inibidor de fusão
Influenza A	Rimantadina	Amantadina, zanamivir, oseltamivir

*A lista não inclui todos os fármacos alternativos.
†Capítulo 40.

menor incidência pela via oral vem sendo questionada pelo fato de os dados serem limitados.[79,80] Com doses orais mais elevadas (3,5 g de amoxicilina), a taxa de reações alérgicas deve aproximar-se da taxa por administração intramuscular da penicilina, indicando que a dose e a via de administração podem ser fatores determinantes na alergia à penicilina. As reações anafiláticas fatais após a administração da penicilina oral são bem documentadas.[79,81]

É provável que uma reação alérgica aguda à penicilina seja menos comum em crianças e idosos, porém as reações fatais podem ser mais prováveis em pacientes idosos devido a sua função cardiopulmonar poder estar prejudicada. A questão sobre se alguns indivíduos possuem predisposição a ter alergia à penicilina permanece em aberto. Os fatores de risco para a alergia à penicilina incluem múltiplas alergias a outros fármacos, principalmente a outros antibióticos ("síndrome da alergia múltipla") ou doença atópica (asma, rinite alérgica, pólipos nasais). Inúmeros estudos indicam maiores taxas de alergia à penicilina em indivíduos com histórico de alergia a outros fármacos, enquanto outros estudos afirmam que não existe esse aumento no risco.[79,81] É possível que indivíduos que tenham alergia a múltiplos fármacos ou atopia apresentem reação alérgica à penicilina mais grave. Alergia ao componente procaína da penicilina G procaína já foi descrita.

Dos indivíduos com histórico positivo de alergia à penicilina 15% a 40% exibem alergia à reexposição à penicilina e indivíduos com histórico positivo de alergia à penicilina tem quatro a seis vezes mais possibilidades de desenvolver reação subsequente que os indivíduos com histórico negativo.[79,81] Alguns pacientes podem reter os anticorpos IgE específicos para a penicilina indefinidamente, enquanto a maioria dos indivíduos os perde com o tempo. A meia-vida no soro dos anticorpos IgE para penicilina varia de 10 a mais de 1.000 dias; o risco de recorrência de alergia à penicilina é maior em indivíduos cujos anticorpos possuem meia-vida mais longa ou exposições repetidas à penicilina. Poucos dados estão disponíveis em relação a se os 65% a 85% dos indivíduos que não apresentam reação alérgica após a reexposição à penicilina readquirem os anticorpos IgE sobre a penicilina e, então, poderiam ter reação alérgica ao fármaco na próxima (terceira) exposição através de ressensibilização. Em um estudo de paciente com histórico positivo de alergia à penicilina (25 com urticária/angioedema, 19 com anafilaxia, 19 com exantema prurido na pele) e um teste negativo para alergia à penicilina na pele, nenhum apresentou reação alérgica ao longo da terapia com a penicilina por 10 dias, em três ocasiões.[91] O período de tempo médio entre a reação alérgica à penicilina e o desafio foi de 25 anos (variou entre 5 e 50 anos), indicando que os pacientes provavelmente perdem os anticorpos contra penicilina. Entretanto, esse estudo não fornece informações de paciente com histórico mais recente de alergia à penicilina.

Devido ao fato de ser comum a variação do nível de anticorpos IgE para a penicilina, o teste cutâneo para alergia à penicilina se torna problemático. A incidência de testes de pele positivos em indivíduos com histórico de alergia à penicilina varia de 4% a 91%, dependendo da acurácea do histórico do paciente, dos haptenos na solução teste e do tempo decorrido entre a reação alérgica e o teste cutâneo.[68,70] É possível que os testes cutâneos para alergia à penicilina sejam confiáveis apenas por 72 horas após sua realização.[79,81]

Os testes cutâneos para alergia à penicilina podem ser consideravelmente valiosos para determinar quem talvez possa ter reação anafilática grave. Aproximadamente 95% dos indivíduos alérgicos à penicilina formam o conjugado peniciloil-proteína (o principal determinante antigênico) e, aproximadamente, 5% formam os determinantes antigênicos ácido 6-aminopenicilânico e ácido benzil-penamáldico (determinantes antigênicos secundários) (Figura 39-3).[79,81] Com os testes cutâneos para penicilina para o determinante antigênico principal e os secundários tendo como resultado o teste cutâneo negativo, suprime-se virtualmente o risco da ocorrência de reação alérgica grave mediada por IgE. A reação cutânea positiva para a mistura com o determinante antigênico secundário indica elevado risco de anafilaxia.

As penicilinas são principalmente associadas a reações alérgicas mediadas por IgE (Gell e Combs do tipo I), porém podem também induzir reações citotóxicas (tipo II) ou reação mediada pelo complexo imunológico (tipo III). Os sinais e sintomas das reações alérgicas do tipo I incluem eritema cutâneo, prurido, angioedema, urticária, chiado, hipotensão e broncospasmo como

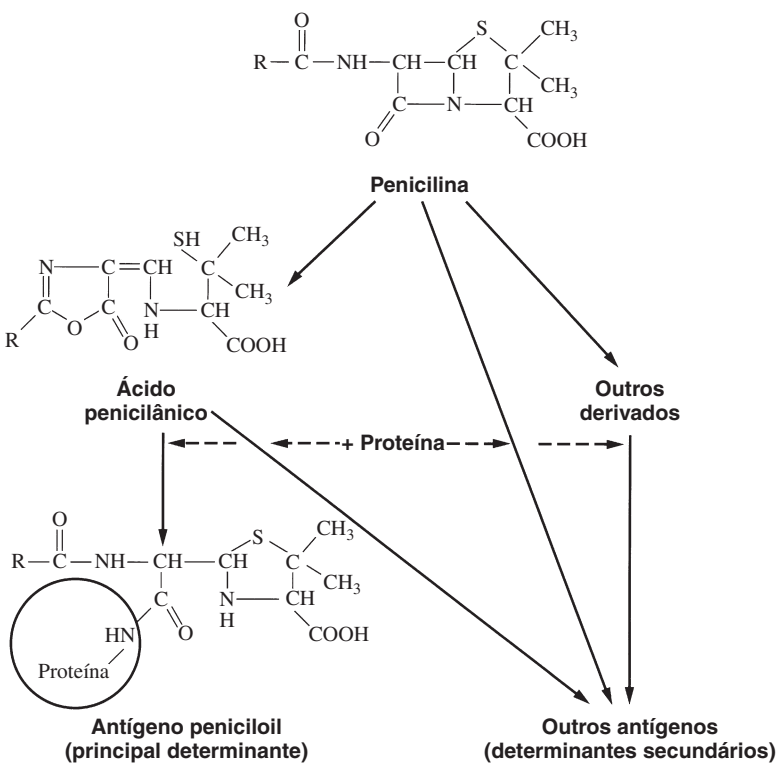


FIGURA **39-3** Determinantes antigênicos de alergia à penicilina.

resultado da liberação de histamina por mastócitos/basófilos, juntamente com outros mediadores alérgicos dos tecidos. As reações do tipo II são causadas pelos anticorpos IgM ou IgG circulantes que se ligam às células sanguíneas, induzindo discrasia sanguínea, que inclui anemia hemolítica, leucopenia, trombocitopenia e anemia aplástica. As reações do tipo III são resultantes da deposição de complexos imunológicos solúveis nos vasos sanguíneos e membranas basais, resultando em doença do soro, vasculite e glomerulonefrite.

As reações alérgicas às penicilinas também podem ser classificadas de acordo com seu tempo de início. As reações imediatas causadas por IgE começam dentro de segundos até 1 hora após a exposição ao fármaco e são as que mais oferecem risco à vida (é óbvio em relação às reações alérgicas que, quanto mais rápido for o início destas, mais sérias as consequências). As reações aceleradas começam entre 1 e 72 horas após a exposição ao antígeno e, geralmente, manifestam-se por urticária ou angioedema. As reações tardias ocorrem após 72 horas e são caracterizadas pelas reações de Gell e Coombs do tipo II ou tipo IV (semelhante ao eczema). De todas as reações anafiláticas fatais, 96% ocorrem nos primeiros 60 minutos após a exposição à penicilina.[79,81]

Outras reações adversas às penicilinas provavelmente são de origem autoimune e possuem etiologia obscura, incluindo exantemas maculopapulares, eosinofilia, síndrome de Stevens-Johnson e dermatite esfoliativa. O exantema macopapular é observado em 2% a 3% dos pacientes ao longo da terapia com penicilina.

Síndrome da Alergia a Múltiplos Antibióticos. A maioria dos médicos encontra pelo menos um paciente com histórico de alergia a múltiplos antibióticos (e provavelmente outros fármacos também). Ainda não está determinado se essa síndrome de alergia a antibióticos existe, porém talvez constituam 1% a 4% de todos os pacientes que entraram em contato com múltiplos antibióticos.[66] Reações adversas graves a fármacos, tais como anafilaxia com antibióticos, são raras, exceto no caso dos β-lactâmicos.[88]

Algumas das dificuldades com o histórico de saúde de paciente são: (1) os pacientes podem confundir efeito adverso ao fármaco com "alergia", (2) raramente essas "alergias" são confirmadas com o teste cutâneo e (3) geralmente o histórico do paciente é nebuloso.[66] O tratamento de tais pacientes necessita de histórico médico detalhado, incluindo (1) em que momento do tratamento ocorreu a reação, (2) qual doença infecciosa estava sendo tratada, (3) quais foram as doses de antibióticos ministradas e por qual período e, o mais importante, (4) quais foram os sinais e sintomas. A principal preocupação é determinar os sinais e sintomas da reação alergia mediada por IgE – eritema, angioedema, broncoespasmo e síncope – juntamente com o intervalo de tempo entre a ingestão ou administração e início dos sintomas. Se o início dos sinais e sintomas ocorrer dentro de 1 hora após a ingestão ou administração, provavelmente trata-se de reação alérgica imediata. Após a obtenção do histórico completo, é indicada a realização do teste cutâneo (confiável somente para β-lactâmicos) e um plano específico de tratamento. As comorbidades que podem aumentar a incidência de alergias em geral são doenças atópicas (asma, eczema), urticária crônica, intolerância a fármaco anti-inflamatório não esteroidal (AINEs), imunossupressão, positividade para o vírus da imunodeficiência humana (HIV) e histórico de uso de múltiplos antibióticos.[66]

Efeitos Adversos Não Alérgicos. A ticarcilina, a mezlocilina e a piperacilina podem causar tempos de coagulação anômalos; podem ocorrer resultados anômalos dos testes de função hepática com as penicilinas resistentes às β-lactamases, e sobrecarga de Na^+ pode ser observada no caso de penicilinas antipseudomonas. A administração de grandes doses de penicilinas por via intravenosa pode induzir hiperexcitabilidade, convulsões e alucinações. A amoxicilina é a mais comum causa de diarreia/colite induzida por antibióticos devido ao seu espectro de ação e uso generalizado. As penicilinas são fármacos classificados na categoria B pela U.S. Food and Drug Administration (FDA).

Aproximadamente 5% a 10% dos indivíduos que recebem ampicilina ou amoxicilina podem apresentar discreto exantema, prurido, geralmente começando no tronco e estendendo-se para a face, extremidades e porções extensoras dos joelhos e cotovelos. Esse "exantema associado à ampicilina/amoxicilina" não alérgico não está associado à formação de anticorpos, sendo de causa desconhecida. Esse fenômeno não parece aumentar o risco à verdadeira alergia à penicilina. O exantema pode começar entre 24 horas e 28 dias após o início da administração do fármaco e pode durar de 90 minutos a 7 dias. A incidência do exantema associado à ampicilina/amoxicilina é de 95% a 100% em indivíduos com infecção pelo citomegalovírus/mononucleose e de 22% em indivíduos que receberam ampicilina e alopurinol.

As desordens raras e reversíveis descritas associadas às penicilinas incluem pancreatite aguda, neutropenia, meningite asséptica, hepatotoxicidade e aumento do tempo da protrombina/índice internacional de normatização (INR), em pacientes que estão sob tratamento com anticoagulantes, seja através da função deficiente das plaquetas ou através de flora microbiana gastrintestinal alterada. Pode ocorrer também sangramento refratário em pacientes que não estão utilizando anticoagulantes cumarínicos e são dose-dependentes e com efeito máximo entre 3 e 7 dias após o início da administração da penicilina, com retorno ao tempo normal de sangramento em 72 a 96 horas; esse sangramento foi descrito após extração dentária.[8] Provavelmente o mecanismo está relacionado à resposta à agregação plaquetária mediada por adenosina 5´-difosfato alterada e parece ser mais comum em pacientes com doenças crônicas associadas a hipoalbuminemia e uremia.

Interações medicamentosas. As penicilinas orais (penicilina G, penicilina V, amoxicilina) podem ser antagonizadas por antibióticos bacteriostáticos (tetraciclina, eritromicina, clindamicina). Os AINEs e a probenecida podem aumentar a meia-vida no soro das penicilinas através da redução da sua eliminação renal. Os indivíduos que estão utilizando fármacos bloqueadores β-adrenérgicos podem ter resposta reduzida ou ausente aos agonistas dos receptores β-adrenérgicos indicados para o tratamento de broncoespasmo anafilático induzido por penicilina.

Contraindicações. As penicilinas são geralmente contraindicadas para pacientes alérgicos a vários fármacos, porém é bem documentado que alguns indivíduos com histórico prévio de alergia possam subsequentemente tolerar as penicilinas sem manifestações alérgicas. A melhor política é, se possível, evitar a administração de penicilinas em qualquer pessoa com histórico prévio de alergia ao fármaco. As penicilinas podem ser contraindicadas para alguns indivíduos que estão recebendo anticoagulantes cumarínicos devido à possível ocorrência de sangramentos refratários, porém esse fenômeno parece ser muito raro e imprevisível.

Dosagem. As doses-padrão nas embalagens para a amoxicilina são mostradas na Tabela 39-5. A amoxicilina possui excelente e rápida absorção oral, atingindo altos níveis no sangue, e possui meia-vida maior que a da penicilina V. Baseando-se em estudos farmacocinéticos, o intervalo entre as doses sugerido nas embalagens de 6 horas para os β-lactâmicos, com meia-vida curta (penicilina V, cefalexina, cefradina), parece ser inapropriado, e o intervalo de 4 horas entre as doses forneceria níveis mais constantes no sangue e nos tecidos para esses antibióticos com atividade tempo-dependente. Assim como em todas as infecções agudas, a dosagem de duas a quatro vezes a dose de manutenção é apropriada, com a possível exceção da amoxicilina devido à sua farmacocinética superior.

Cefalosporinas

O isolamento do fungo *Cephalosporinium acremonium* (atualmente *Acremonium chrysogenum*), em 1948, por Brotzu, a partir da água do esgoto da Sardenha, e o subsequente isolamento do núcleo ativo da cefalosporina C (ácido 7-aminocefalosporânico) por Florey e Abraham na Oxford University contribuíram em grande parte para a era de ouro da terapia antimicrobiana. O uso massivo e errôneo das cefalosporinas devido ao seu amplo espectro de ação combinado com sua baixa toxicidade e alergenicidade resultou na disseminação da resistência microbiana a esses agentes.

Química e classificação. As cefalosporinas são intimamente relacionadas com as penicilinas, com um anel diidrotiazínico de seis

TABELA **39-5**

Doses Recomendadas de Alguns Antibióticos

ANTIBIÓTICO	DOSE
β-lactâmicos	
Penicilina V	Adultos: 250-500 mg a cada 6 horas; infantil (<12 anos de idade): 250-500 mg a cada 6 horas
Amoxicilina	Adultos: 250-500 mg a cada 8 horas; infantil (<20 kg): 20-40 mg/kg em doses divididas a cada 8 horas ou 6,7 a 13,3 mg/kg a cada 8 horas
Amoxicilina-clavulanato	Adultos: 250-500 mg a cada 8 horas; infantil: 25-40 mg/kg/dia em doses divididas a cada 8 horas ou 6,6 a 13,3 mg/kg a cada 8 horas
Dicloxacilina	Adultos: 125-500 mg a cada 6 horas; infantil: (<20 kg): 50-100 mg/kg/dia em doses divididas a cada 6 horas ou 3, 125 a 6,25 a cada 6 horas
Cefalexina	Adultos: 125-1.000 mg a cada 6 horas; infantil: 25-100 mg/kg/dia em 4 doses divididas
Cefradina	Adultos: 250-1.000 mg a cada 6 horas; infantil: 25-100 mg/kg/dia em 2 a 4 doses divididas diárias
Cefaclor	Adultos: 250-500 mg a cada 8 horas; infantil: 20-40 mg/kg/dia em doses divididas a cada 8 horas
Macrolídeos	
Eritromicina	Adultos: 250-500 mg (estearato, base ou estolato) ou 400 mg etilsuccinato a cada 6 horas; infantil: 30-50 mg/kg por dia em doses divididas a cada 6 horas
Azitromicina	Adultos: 500 mg a cada 12 horas; infantil: 5-12 mg/kg/dia
Claritromicina	Adultos: 250-500 mg a cada 12 horas; infantil: 7,5 mg/kg duas vezes por dia até 500 mg duas vezes por dia
Antibióticos Diversos	
Clindamicina	Adultos: 150-450 mg a cada 6 horas; infantil: 8-20 mg/kg/dia em 3 ou 4 doses iguais
Metronidazol	Adultos: 250-750 mg a cada 8 horas; não exceder 4 g em 24 horas
Ciprofloxacina	Adultos: 250-500 mg a cada 12 horas; infantil: 25 mg/kg/dia divididas a cada 12 horas
Doxiciclina	Adultos: 200 mg no primeiro dia (100 mg a cada 12 horas) depois 100 mg por dia; infantil: (≥ 8 anos de idade): 4,4 mg/kg em 2 doses divididas no primeiro dia e depois 2,2 mg/kg por dia
Linezolida	Adulto: 375-625 mg a cada 12 horas

Obtido de Amsden GW: Tables of antimicrobial agent pharmacology. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases.* Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone; *Facts and comparisons*, St Louis, 2002, Facts and Comparisons; Neu HC, Penicillins. In Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, editors: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 5, New York, 1990, Churchill Livingstone; Pallasch TJ: Antibiotics for acute orofacial infections, *J Calif Dent Assoc* 21:34-44, 1993; Wright AJ: The penicillins, *Mayo Clin Proc* 74:29-307, 1999.

átomos substituindo o anel tiazolidínico de cinco átomos das penicilinas (Fig. 39-4). Ambos têm um anel β-lactâmico, assim como os monobactâmicos e carbapenens discutidos a seguir. A modificação na cadeia lateral do núcleo 7-APA levou a diferenças no espectro antibacteriano, farmacocinética, suscetibilidade a diferentes β-lactamases, afinidades por diferentes PBPs e ocasionais efeitos adversos.

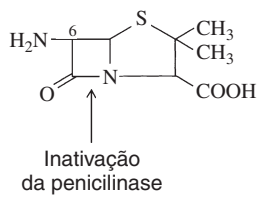
As cefalosporinas são mais comumente classificadas de acordo com suas "gerações": as de primeira geração (introduzidas na década de 1960), segunda geração (introduzidas na década de 1970), terceira geração (introduzidas na década de 1980) e quarta geração (cefepima, introduzida no ano de 1997) (Quadro 39-4).[7,33,50,67] O ceftidoren é um agente de terceira geração introduzido em 2001. Essa classificação é útil para avaliar as cefalosporinas de acordo com seu espectro antibacteriano e uso terapêutico (Tabela 39-6).[33]

As cefalosporinas desenvolveram-se de agentes primários com atividade principalmente sobre microrganismos gram-positivos (primeira geração) para agentes com maior espectro para gram-negativos (segunda geração) e para agentes com maior atividade sobre diferentes patógenos nosocomiais, incluindo *P. aeruginosa*, *B. fragilis* e microrganismos produtores de β-lactamases de espectro estendido e ampicilina C (*amp*C). A demanda por cefalosporinas com maior espectro de ação para evitar que se tenha que isolar o microrganismo através de cultura e realizar testes de sensibilidade (e economizar dinheiro) foi o principal fator para a ocorrência da resistência microbiana a esses agentes. Tecnicamente, os agentes de segunda geração incluem as verdadeiras cefalosporinas e as cefamicinas (cefoxitina, cefotetanaa, cefmetazol), as quais são obtidas do *Streptomyces*, em vez do *Cephalosporidium*.

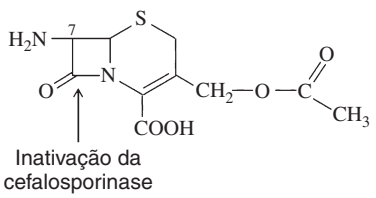
Mecanismo de ação e espectro antibacteriano. As cefalosporinas possuem mecanismo de ação idêntico ao das penicilinas: inibição da síntese da peptidoglicana da parede celular bacteriana através da inibição de enzimas sensíveis à penicilina (transpeptidases, carboxipeptidases) que são responsáveis pela estrutura tridimensional final da rígida parede celular bacteriana. Cada espécie bacteriana pode possuir diferentes PBPs e a afinidade das cefalosporinas a essas PBPs pode variar bastante.[50] A maioria das cefalosporinas liga-se à PBP1 e à PBP3 dos microrganismos gram-negativos,[7] e, dependendo de quais PBPs são inibidas, a parede celular bacteriana resultante pode apresentar diferentes formas – oval, retangular ou filamentosa.[7] O espectro antibacteriano, microrganismos suscetíveis e fármacos de escolha ou indicações alternativas são listados na Tabela 39-6.[7,18,50,67]

Os agentes de primeira geração foram planejados para os microrganismos gram-positivos aeróbios, cocos facultativos e MSSA. A cefazolina é comumente utilizada como antibiótico em dose única para a profilaxia em cirurgias hospitalares sem contaminação. Os fármacos de segunda geração possuem atividade sobre vários estafilococos, possuem maior espectro sobre gram-negativos e alguma atividade sobre os anaeróbios (p. ex., cefotetana, cefoxitina). Os agentes de terceira geração são ativos principalmente sobre microrganismos gram-negativos e *S. pneumoniae* resistentes à penicilina, com ação secundária sobre *P. aeruginosa*. Cefoperazona, ceftazidima e cefsulodina possuem boa atividade antipseudomonas. Os fármacos de quarta geração possuem espectro de ação antibacteriano mais abrangente e boa atividade sobre *Pseudomonas, S. pneumoniae* resistente à penicilina, VGS, *S. pneumoniae* e *Enterococcus* multirresistentes, MRSA e microrganismos superprodutores de β-lactamases. Os agentes de quarta geração incluem cefilidina, cefpirona, cefclidina, cefoselisa, cefpirima e cefluprenana.[7]

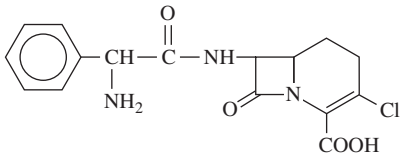
Resistência bacteriana. O principal mecanismo de resistência às cefalosporinas é a elaboração microbiana de diferentes β-lactamases



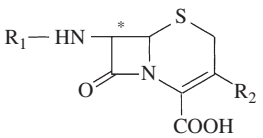
Ácido 6-aminopenicilânico



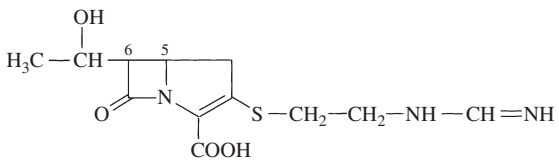
Ácido 7-aminocefalosporânico



Loracarbefe



Estrutura geral dos
derivados da cefalosporina



Imipeném

FIGURA **39-4** Comparação do núcleo básico das penicilinas e cefalosporinas. * Um grupamento metoxi é adicionado ao carbono 7 das cefamicinas. Incluídas para comparação estão as estruturas do imipeném, um antibiótico carbapeném e, do locarbefe, um carbacefém.

QUADRO **39-4**

Classificação das Cefalosporinas de Acordo com a Geração e Classificação de outros Antibióticos β-Lactâmicos

Cefalosporinas

Primeira Geração
Cefadroxila *
Cefazolina†
Cefalexina*
Cefalotina (Keflin)†
Cefapirina†
Cefradina‡

Segunda Geração
Cefaclor (Ceclor)*
Cefamandol†
Cefonicida†
Cefotetana†
Cefoxitina†
Cefprozila *
Cefuroxima‡
Loracarbefe *

Terceira Geração
Cefdinir *
Cefixima *
Cefoperazona†
Cefotaxima†
Cefpodoxima*
Ceftazidima†
Ceftibutena*
Cefditorena*
Ceftizoxima†
Ceftriaxona†

Quarta Geração
Cefepima†

Outros Antibióticos β-Lactâmicos

Carbapenens
Imipeném†
Meropeném†
Ertapeném†
Doripeném†

Monobactâmicos
Aztreonam†

Adaptado de Asbel LE, Levison ME: Cephalosporins, carbapenems, and monobactams, *Infect Dis Clin North Am* 14:435-447, 2000; *Facts and comparisons*, St Louis, 2002, Facts and Comparisons; Karchmer AW: Cephalosporins. In Madell GL, Bennett JF, Dolin R, editors: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 5, New York, 2000, Churchill Livingstone; Marshall WF, Blair JE: The cefalosporins, *Mayo Clin Proc* 74:187-195, 1999.
*Oral.
†Parenteral.
‡Oral e parenteral.

(cefalosporinases). Os agentes de primeira geração são muito sensíveis à hidrólise pelas β-lactamases, sendo que, da segunda até a quarta geração de cefalosporinas, eles são mais resistentes às β-lactamases. Cefonicida, loracarbef, cefdinir e cefixima apresentam estabilidade moderada; cefoxitina, cefuroxima, ceftriaxona, cefotaxima, ceftizoxime, cefmetazol e cefotetam apresentam estabilidade moderada para aumentada; e cefoperazona, cefpodoxime e ceftiazidima apresentam estabilidade elevada.[7,33,50,67] A preocupação atual é a produção microbiana de β-lactamases de amplo espectro derivadas de mutações pontuais nas β-lactamases TEM-1, TEM-2 e SHV- 1 (Cap. 38) que resultam em alto nível de resistência à ceftazidima, aztreonam (um monobactâmico) e cefalosporinas de terceira geração para *E. coli*, *K. pneumoniae e E. cloacae* nosocomiais e altamente patogênicos.[50]

Absorção, destino e eliminação. As cefalosporinas orais geralmente são bem absorvidas, sendo que todas as cefalosporinas, exceto a cefadroxila e a cefprozila, possuem absorção retardada, porém

TABELA **39-6**

Classificação das Cefalosporinas de Acordo com a Doença e Espectro Antibacteriano

	ESPECTRO ANTIBACTERIANO	USOS TERAPÊUTICOS	AGENTES
Grupo 1	*Staphylococcus aureus*	Pele e estruturas da pele	Cefazolina
	Streptococcus pneumoniae/Streptococcus pyogenes	Infecções do trato urinário	Cefapirina
	Haemophilus influenzae	Infecções do trato respiratório	Cefdinir
	Escherichia coli	Osso (*S. aureus*)	Ceftibuteno
	Klebsiella pneumoniae	Septicemia	Cefprozila
	Proteus mirabilis	Amigdalite	Loracarbefe
	Moraxella catarrhalis	Faringite	Cefradina
	Neisseria gonorrhoeae		Cefadroxila
	VGS		Cefalexina
			Cefpodoxima
Grupo 2	*S. aureus*	Pele e estruturas da pele	Cefmetazol
	S. pneumoniae/S. pyogenes	Infecções do trato urinário	Cefoxitina
	H. influenzae	Infecções do trato respiratório inferior	Cefuroxima
	P. mirabilis/Proteus vulgaris	Otite média aguda	Cefonicida
	Enterobacteriaceae	Doenças sexualmente transmissíveis	Ceftriaxona
	K. pneumoniae	Sinusite	Cefixima
	Bacteroides fragilis	Bronquite crônica	Cefdinir
	Clostridium perfringens	Pneumonia adquirira na comunidade	Cefoperazona
	Moraxella catarrhalis	Infecções abdominais leves a moderadas	
	Streptococcus agalactiae (estreptococos do grupo B)	Meningite	
	Neisseria meningitidis		
	Peptostreptococcus		
Grupo 3	*S. pneumoniae*	Infecções do trato respiratório inferior	Cefotaxima
	H. influenzae	Infecções da pele	Ceftriaxona
	S. aureus	Infecções do trato urinário	Cefotetana
	K. pneumoniae	Doenças sexualmente transmissíveis	Ceftazidima
	E. coli	Septicemia	Cefamandol
	P. mirabilis	Infecções ósseas e de articulações	Cefditoren
	Enterobacteriaceae	Doença inflamatória pélvica	Cefoperazona
	B. fragilis	Infecções intra-abdominais	Ceftazidima ou cefoperazona
	Streptococcus agalactiae	Peritonite	(para *P. aeruginosa*,
	Clostridium		cefoperazona ou
	Neisseria gonorrhoeae		ceftazidima)
	CoNS		
	Fusobacterium nucleatum		
	Peptostreptococcus		
	P. aeruginosa		
Grupo 4	*S. pyogenes*	Pneumonia	Cefepima
	S. aureus	Infecções na pele e abdome	
	K. pneumoniae	moderadas a graves	
	P. aeruginosa	Profilaxia para neutropenia febril	
	Enterobacteriaceae		
	B. fragilis		

Obtido de Asbel LE, Levison ME: Cephalosporins, carbapenems, and monobactams, *Infect Dis Clin North Am* 14:435-447, 2000; Choice of antibacterial drugs, *Med Lett Drugs Ther* 43:69-78, 2001; *Facts and comparisons*, St Louis, 2002, Facts and Comparisons; Karchmer AW: Cephalosporins. In Madell GL, Bennett JF, Dolin R, editors: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 5, New York, 2000, Churchill Livingstone; Marshall WF, Blair JE: The cefalosporins, *Mayo Clin Proc* 74:187-195, 1999.

CoNS, estafilococos coagulase-negativos; *VGS*, estreptococos do grupo viridans.

não reduzida, por alimentos.[33] As cefalosporinas são hidrofílicas e amplamente distribuídas no fluido extracelular, porém não penetram em células do sistema imunológico (macrófagos, leucócitos polimorfonucleares), como fazem os macrolídeos lipofílicos, as tetraciclinas e as lincosamidas. Dentre os agentes de primeira e segunda geração, somente a cefuroxima penetra no fluido cerebrospinhal. O nível de associação com as proteínas plasmáticas varia entre 10% para o cifbuteno e 80% a 90% para cefazolina, cefoxitina e cefoperazona. O nível de associação com as proteínas plasmáticas é de 10% para a cefalexina, 25% para o cefaclor e de 8% a 17% para a cefradina. A meia-vida no soro para algumas cefalosporinas orais é de 50 a 80 minutos para a cefalexina, 48 a 80 minutos para a cefradina, e de 35 a 45 minutos para o cefaclor.[33] Em pacientes terminais por nefropatia, essas meias-vidas podem aumentar para 19 a 22 horas para a cefalexina, 8 a 15 horas para a cefradina e 2 a 3 horas para o cefaclor.

Usos terapêuticos gerais. As cefalosporinas possuem ampla aplicação no tratamento de infecções. As Tabelas 39-4 e 39-6 mostram sua importância clínica como fármacos antimicrobianos. A utilidade desses fármacos depende de sua geração. Os fármacos de primeira geração são utilizados para o tratamento de infecções causadas por estafilococos e estreptococos. Também são úteis para a profilaxia cirúrgica e da endocardite. Alguns bacilos gram-negativos, como o *P. mirabilis* e *a K. pneumoniae*, podem ser sensíveis. Os fármacos de segunda geração possuem utilidade limitada, embora um subgrupo desse grupo, representado pela cefoxitina, apresente boa atividade sobre muitos anaeróbios gram-negativos.

Os fármacos de terceira geração tornaram-se proeminentes no tratamento de infecções graves causadas por cocos e bacilos gram-negativos. São muito úteis no tratamento de meningite, pneumonia, gonorreia e sepse causadas por microrganismos sensíveis. As cefalosporinas são comumente administradas em associação com aminoglicosídeos no caso de infecções causadas por bacilos gram-negativos. Existem diferenças individuais significativas entre os fármacos membros da terceira geração e, por isso, nem todas as indicações se aplicam a todos os membros. As cefalosporinas de quarta geração são resistentes a muitas β-lactamases e são eficazes no tratamento de algumas infecções causadas por bacilos gram-negativos produtores de β-lactamases.

Usos terapêuticos na Odontologia. As cefalosporinas apresentam uma boa atividade sobre muitos patógenos orofaciais, porém possuem atividade limitada sobre microrganismos orais anaeróbios. Esses antibióticos β-lactâmicos também são agentes tempo-dependentes, sem efeitos pós-antibiótico significativos, e as concentrações das cefalosporinas no soro e nos tecidos devem permanecer pelo menos maiores que as MICs dos microrganismos, durante pelo menos 60% do intervalo entre as doses para retardar o crescimento do microrganismo o máximo possível.[22] Nos intervalos estabelecidos pelas embalagens atuais, de 6 horas para as cefalosporinas de meias-vidas curtas (p. ex., cefalexina, cefradina e cefaclor), provavelmente essas concentrações no soro não são atingidas. Depois de três meias-vida após a ingestão (aproximadamente 4 horas), restam somente 12,5% do β-lactâmico no sangue ou tecidos, e existe a probabilidade de esse valor ser inferior à MIC do microrganismo. Breves concentrações máximas no sangue seguidas por período significativo abaixo da MIC do microrganismo não são ideais para antibióticos cuja ação é tempo-dependente e permitem a recuperação do patógeno da inibição da formação da parede celular bacteriana.[20] A diminuição do intervalo entre as doses desses agentes para 4 horas pode resolver essa dificuldade farmacocinética.

Efeitos Adversos. Os efeitos adversos associados às cefalosporinas são raros, sendo a principal preocupação o potencial para alergia cruzada com as penicilinas. Os efeitos adversos incomuns incluem aumento transitório das enzimas hepáticas, nefrotoxicidade, neutropenia reversível, eosinofilia e trombocitopenia, meningite asséptica e reações do tipo dissulfiram associadas às cefalosporinas que possuem cadeia lateral com metiltiotetrazol (p. ex., cefotetana, cefoperazona, cefamandol). A colite pseudomembranosa é rara com os agentes de primeira e segunda geração, sendo mais comum com agentes de terceira geração, provavelmente devido à sua atividade antibacteroides (*Bacteroides* e C. *difficile* antagonista no cólon). Algumas cefalosporinas (p. ex., cefoperazona, cefotetana, cefmetazol, cefmenoxime) podem induzir hipoprotrombinemia por meio da redução da síntese de fatores de coagulação dependentes de vitamina K.

O potencial inerente para alergia das cefalosporinas devido à sua alerginicidade cruzada com a penicilina é de grande preocupação. Reações alérgicas cutâneas às cefalosporinas (exantema, prurido, urticária) são comumente observadas em 1% a 3% dos pacientes. A doença do soro ou o exantema morbiliforme podem ser observados em crianças que estejam recebendo cefaclor. Já foram relatados casos de síndrome de Stevens-Johnson e de necrólise dérmica tóxica.[33] Dentre os 6.573 pacientes tratados com cefalosporinas,[73] 1,1% exibiu reação alérgica.[24]

As reações anafiláticas às cefalosporinas parecem ser raras, com taxa de incidência variando entre 0,0001% e 0,1% dos indivíduos expostos.[51] Dentre os 9.388 pacientes sem histórico de alergia à penicilina que receberam cefalosporinas, foram documentadas duas reações anafiláticas (0,2%).[51] Em estudo retrospectivo de 350.000 reações adversas a fármacos, foram documentados seis casos fatais de anafilaxia causada por cefalosporinas, sendo que três desses seis casos ocorreram em pacientes com histórico positivo para alergia à penicilina.[85]

O problema de sensibilidade cruzada entre as cefalosporinas e as penicilinas nunca foi satisfatoriamente solucionado. As estimativas variam entre 1,1% (a mesma que o índice de alergia às cefalosporinas na população geral) e 18% nos primeiros estudos.[79,81] Os indivíduos alérgicos à penicilina possuem quatro vezes mais possibilidades de apresentar reações alérgicas às cefalosporinas que os indivíduos sem alergia às penicilinas; entretanto, os indivíduos com alergia à penicilina apresentam três a quatro vezes mais possibilidade do surgimento de alergia a qualquer outro fármaco. Não existem testes cutâneos para detectar alergia às cefalosporinas, e a experiência com a dessensibilização é limitada e não é padronizada.

Existe o consenso de que é razoavelmente seguro administrar cefalosporinas em pacientes com histórico de reação leve na pele às penicilinas ou à peniciloil-polilisina (principal mistura determinante).[79,81] As cefalosporinas são contraindicadas para pacientes com reação positiva na pele para a mistura determinante secundária ou histórica de anafilaxia local ou sistêmica causada por penicilina (urticária grave, broncospasmo, hipotensão, dermatite esfoliativa), a menos que as cefalosporinas sejam necessárias para o tratamento de infecções que ameaçam a vida do paciente e que a terapia para a anafilaxia esteja prontamente disponível.

Interações medicamentosas. Os antiácidos reduzem as concentrações no plasma do cefaclor, cefdinir e cefpodoxime; antagonistas H_2 de receptores de histamina reduzem a concentração plasmática do cefpodoxime e cefuroxima, e os suplementos com ferro reduzem a absorção gástrica do cefdinir.[33] Os alimentos reduzem a absorção oral da cefuroxima e da cefpodoxima. O cefmetazol, a cefoperazona e a cefotetana podem induzir reações dissulfiram com etanol e hipoprotrombinemia. Pode ser observada nefrotoxicidade com a combinação das cefalosporinas e aminoglicosídeos ou diuréticos de alça. As cefalosporinas podem produzir reação falso-positiva para proteínas urinárias em testes que utilizam ácido sulfossalicílico.[33]

Contraindicações. As cefalosporinas são contraindicadas para pacientes alérgicos a esses fármacos e no caso de indivíduos com histórico de reações alérgicas graves à penicilina ou teste cutâneo positivo para a mistura dos determinante secundários de alergia à penicilina.

Outros antibióticos β-lactâmicos

Carbapenens. Os carbapenens são derivados tienamicínicos (do *Streptococcus cattleya*) e diferem das penicilinas pela substituição do grupamento enxofre por um grupo metileno no anel com cinco membros dos β-lactâmicos (Figura 39-4). Atualmente, quatro carbapenens estão disponíveis para uso parenteral nos Estados Unidos: imipeném, meropeném, ertapeném e doripeném. O imipeném é combinado com a cilastatina para reduzir a hidrólise do imipeném por peptídeos renais.

Os carbapenens possuem amplo espectro antibacteriano, alta especificidade para a PBP2 de microrganismos gram-positivos e gram-negativos (resultando em microrganismos ovais) e não são hidrolisados pelas β-lactamases.[39] Os carbapenens são os fármacos de escolha para o tratamento de infecções causadas por C*ampylobacter fetus*, C. *freundii*, *Enterobacter*, *Acinetobacter*, *S. marcescens* e *Rhodococcus equi* e, como fármacos alternativos, sobre MSSA, *S. pneumoniae* resistentes e sensíveis à penicilina, *Bacillus subtilis*, *Bacillus cereus*, C. *perfringens*, *Bacteroides*, *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. mirabilis*, *Proteus* produtores de indol, *P. stuartii*, C*apnocytophaga canimorsus*, *H. influenzae* e *P. aeruginosa*.[18]

Os microrganismos que geralmente são resistentes aos carbapenens incluem *Enterococcus faecium*, *Pseudomonas capacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Flavobacterium*, JK C*orynebacterium*, MRSA e CoNS resistentes à meticilina. Os microrganismos com resistência variável incluem *P. aeruginosa*, *S. marcescens*, *S. pneu-*

moniae resistentes à penicilina, *K. pneumoniae* e enterococos resistentes à vancomicina. As metalo-β-lactamases são derivadas da *K. pneumoniae, P. capacia e S. maltophilia* e rapidamente metabolizam os carbapenens e induzem a produção de cefalosporinases, o que aumenta significativamente a resistência microbiana às cefalosporinas de terceira geração.[7] A resistência microbiana aos carbapenens ocorre devido à perda de uma proteína da membrana externa, retardando a penetração dos fármacos na parede celular, através de PBPs alteradas em *E. faecium* e MRSA, e através da hidrólise pelas metalo-β-lactamases e outras β-lactamases.[39]

Os carbapenens são classificados pela FDA na categoria B ou C de fármacos, possuem alergenicidade cruzada com outros β-lactâmicos, podem aumentar o nível de transaminases hepáticas no soro, podem induzir quadro de colite pseudomembranosa e estão associados a 3% ou 4% da incidência de exantema cutâneo. Os imipeném, meropeném e ertapeném são associados ao aumento da toxicidade ao sistema nervoso central (SNC) e convulsões. O doripeném apresenta risco mais baixo de toxicidade ao SNC.

Monobactâmicos. O aztreonam é um β-lactâmico monolítico (monobactâmico) que não possui o anel tiazolidínico das penicilinas (Fig. 39-5).[7,39] Está disponível somente para administração parenteral. Não se liga às PBPs dos gram-positivos ou dos microrganismos anaeróbicos; seu espectro de ação é limitado às espécies gram-positivas aeróbias (ligando-se à PBP3 para produzir microrganismos filamentosos), principalmente a Enterobacteriaceae, *K. pneumoniae, P. mirabilis, C. freundii, Yersinia enterocolitica, P. multocida, Salmonella, Shigella, Providencia, Neisseria, Haemophylus* e *P. aerugionosa*. O aztreonam pode ser combinado com clindamicina, metronidazol e vancomicina, e pode ser utilizado juntamente com aminoglicosídeos (que possuem espectro de ação bacteriana semelhante) para o tratamento de infecções causadas por *E. coli, K. pneumoniae, P. mirabilis, P. stuartii, S. marcescens* e *P. aeruginosa*. O aztreonam é metabolizado pelas β-lactamases produzidas pela *K. pneumoniae* e *P. aeruginosa*. O aztreonam não é o fármaco de escolha para o tratamento de nenhuma infecção.[18]

O aztreonam é um fármaco classificado pela FDA como categoria B e não possui alergenicidade cruzada com os β-lactâmicos. O aztreonam induz a produção de β-lactamases e pode apresentar sinergia com toxicidade renal e ototoxicidade dos aminoglicosídeos.

Antibióticos Macrolídeos e Cetolídeos

Química e classificação

Os antibióticos macrolídeos são caracterizados por grandes anéis de lactona com 14, 15 ou 16 elementos. O Quadro 39-5 detalha os macrolídeos disponíveis nos Estados Unidos. A eritromicina, derivada do *Streptomyces erythreus*, foi introduzida no ano de 1952 e a azitromicina e a claritromicina foram introduzidas nos anos de 1991 e 1992. A azitromicina é um macrolídeo com 15 elementos com a adição de um nitrogênio e N-metilação (fazendo com que, tecnicamente, seja uma azida), enquanto a claritromicina é formada através da alquilação do grupamento hidroxil da eritromicina (um anel com 14 elementos) (Fig. 39-6). A troleandomicina é um derivado sintético da oleandomicina, a diritromicina é um pró-fármaco que é convertido em eritromicilamina no intestino, e a telitromicina é um derivado da eritromicina A, um macrolídeo de 14 elementos com uma substituição do grupamento 3-ceto.[33]

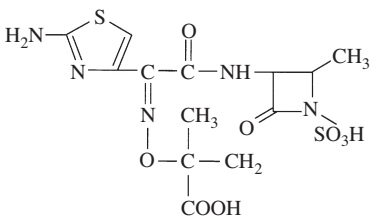


FIGURA **39-5** Fórmula estrutural do aztreonam.

Mecanismo de ação e espectro antibacteriano

O mecanismo de ação dos macrolídeos é através da ligação irreversível ao sítio P da subunidade ribossômica 50S e inibição da síntese de proteínas dependente de RNA através da estimulação da dissociação do RNA transportador (tRNA) do ribossoma.[20,33] O Quadro 39-6 lista as infecções para as quais os macrolídeos são os fármacos de escolha ou agentes alternativos.[33,89] Em geral, os macrolídeos apresentam atividade semelhante para estafilococos e estreptococos gram-positivos aeróbios/facultativos, gram-negativos anaeróbios (*M. catarrhalis, Bordetella pertussis, Legionella pneumophila*) e *Mycoplasma pneumoniae*, porém diferindo quanto à atividade sobre outros microrganismos. O The Medical Letter[18] lista a eritromicina como fármaco de escolha para infecções causadas por *Corynebacterium diphtheriae, Bartonella* e *Bartonella quintana;* a azitromicina como fármaco de escolha sobre *H. ducreyi, L. pneumophila* e *Ureaplasma urealyticum*; a claritromicina como fármaco de escolha para o complexo *Mycobacterium fortuitum/Mycobacterium chenolae*; a eritromicina ou azitromicina como fármacos de escolha para infecções causadas por *Campylobacter jejunum*; a azitromicina ou claritromicina como fármacos de escolha para *Mycobacterium avium*; e a eritromicina, azitromicina e claritromicina como sendo fármacos de escolha igualmente eficazes sobre *Chlamydia pneumoniae, Chlamydia trachomatis* (dependendo da desordem), *M. pneumoniae e B. pertussis*.

QUADRO **39-5**

Preparações de Macrolídeos Disponíveis nos Estados Unidos

NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL
Eritromicina base (revestida por películas)	
Eritromicina (revestimento entérico)	
Eritromicina estearato	
Eritromicina etinilsuccinato	
Eritromicina estolato	Ilosone
Eritromicina lactobionato	
Eritromicina gluceptato	
Claritromicina	
Azitromicina	Zitromax
Diritromicina	
Troleandomicina	

Obtido de *Facts and comparisons*, St Louis, 2008, Facts and Comparisons.

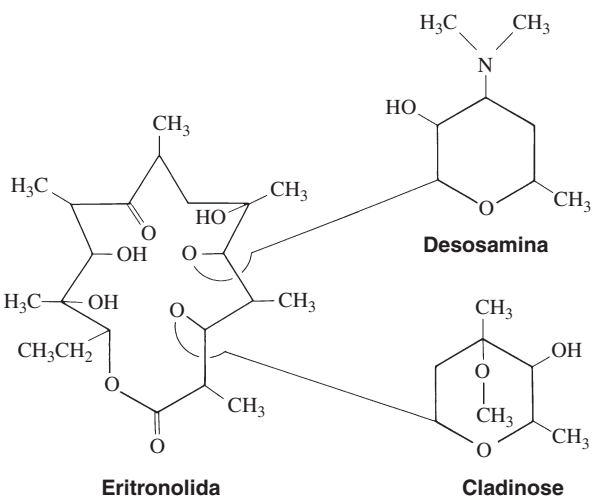


FIGURA **39-6** Fórmula estrutural da eritromicina.

QUADRO **39-6**

Macrolídeos como Agentes de Escolha ou Fármacos Alternativos

FÁRMACOS DE ESCOLHA	AGENTES ALTERNATIVOS
Bartonella henselae	*Actinomyces israelii*
Bartonella quintana	*Bacillus anthracis*
Bordetella pertussis	*Borrelia burgdorferi*
Campylobacter jejuni	*Capnocytophaga canimorsus*
Chlamydophila (Chlamydia) trachomatis	*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*
Corynebacterium diphtheriae	*Corynebacterium jeikeium*
Haemophylus ducreyi	*Eikenella corrodens*
Legionella pneumophila	*Erysipelothrix rhusiopathiae*
Mycobacterium avium	*Helicobacter pylori*
Mycoplasma pneumoniae	*Leptotrichia buccalis*
Ureaplasma urealyticum	*Mycobacterium kansasii*
	Mycobacterium leprae
	Mycobacterium marinum
	Streptococcus pneumoniae
	Streptococcus pyogenes

Obtido de Choice of antibacterial drugs, Med Lett Drugs Ther 5:33-50, 2007; *Facts and comparisons*, St Louis, 2008, Facts and Comparisons.

A eritromicina é o fármaco alternativo sobre *Bacillus anthracis, Corynebacterium* do grupo JK, *Erysipelothrix rhusiopathiae, E. corrodens, H. ducreyi, L. buccalis, A. israelii* e *R. equi*; a azitromicina é recomendada para infecções causadas por *Shigella, B. henselae* e *B. quintana*; a claritromicina é recomendada para *Mycobacterium kansasii, Mycobacterium marinum* e *Mycobacterium leprae*; a claritromicina ou a azitromicina são recomendadas para *B. pertussis* e infecções do trato respiratório superior, *U. urealyticum* e *Borrelia burgdorferi*; e a eritromicina, azitromicina e claritromicina são recomendadas, sendo igualmente eficazes, para *Streptococcus pyogenes, S. pneumoniae* e *M. catarrhalis*.

Os microrganismos que são geralmente resistentes aos macrolídeos incluem *H. influenzae, Peptosterptococcus, A. actinomycetemcomitans, Pasteurella, Fusobacterium, Mycobacterium tuberculosis*, MRSA e Enterobacteriaceae. Os microrganismos pouco afetados incluem a *Prevotella* e as *Porphyromonas*.[4]

Resistência bacteriana

O principal mecanismo de resistência microbiana é a desmetilação do resíduo 2058 do gene que codifica a região da peptidil transferase do RNA ribossomal 23S, resultando em redução da ligação do macrolídeo (proteção do ribossoma).[20] O gene *erm* (metilase resistente à eritromicina), responsável pela proteção do ribossoma, está geralmente associado a genes de resistência à tetraciclina e está frequentemente combinado com o gene que confere resistência às lincosamidas (clindamicina) e estreptograminas (quinuprostina-dalfopristina), formando o agregado macrolídeo-lincosamida-estreptogramina B (MLS_B), que confere resistência aos três grupos de antibióticos simultaneamente. Outros mecanismos de resistência aos macrolídeos incluem genes de efluxo ativo que codificam proteínas transportadoras de efluxo e um gene para esterificação que codifica para a inativação dos macrolídeos por fosforilação e glicosilação.[20]

Absorção, destino e eliminação

Apesar das pequenas modificações estruturais, os macrolídeos possuem propriedades farmacocinéticas distintas.[33] A eritromicina e a azitromicina estão disponíveis para administração oral e intravenosa, enquanto os outros agentes estão disponíveis apenas na forma oral. As taxas de biodisponibilidade variam entre 10% para a diritromicina e 40% a 50% para a azitromicina, claritromicina e eritromicina. A presença de alimentos no estômago pode tanto não alterar quanto aumentar a absorção da azitromicina, porém os outros macrolídeos devem ser administrados 1 hora antes ou 2 horas após as refeições, exceto o estolato e etinilsuccinato de eritromicina, que podem ser ingeridos sem preocupação com as refeições.

A eritromicina básica não resiste à presença de ácido gástrico e é preparada com revestimento entérico ou como sais variados (estearato), ésteres (etinilsuccinato) ou sais de ésteres (estolato), os quais protegem o antibiótico da degradação pelo ácido gástrico. Os macrolídeos são mais bem absorvidos no intestino delgado e, quando administrados oralmente em doses padronizadas, geralmente produzem MICs nos tecidos de 0,5 μg/mL para a azitromicina, 1 a 3 μg/mL para a claritromicina e 0,3 a 2 μg/mL para a eritromicina.[33] A eritromicina pode apresentar variação na sua taxa de absorção que resulta em concentrações nos tecidos entre 0,3 e 2 μg/mL. O intervalo de tempo para atingir a concentração máxima no sangue de uma única dose é de 2,2 horas para a azitromicina, de 2 a 3 horas para a claritromicina e de 1,6 hora para a eritromicina. A diminuição da função renal pode reduzir a eliminação dos macrolídeos, com a meia-vida de eliminação da eritromicina podendo aumentar de 1,6 hora para 5 ou 6 horas em pacientes anúricos. A claritromicina e a eritromicina são eliminadas principalmente pela urina e a principal via de eliminação da azitromicina é pela bile, embora a eritromicina possa também sofrer eliminação significativa através da bile. A meia-vida média no soro é de 68 horas para a azitromicina, 3 a 7 horas para a claritromicina e 1,6 hora para a eritromicina.

Uma propriedade marcante dos macrolídeos e de tetraciclinas e clindamicinas altamente lipossolúveis é a captação seletiva por células fagocíticas e fibroblastos, que funcionam como reservatório de reposição do fármaco e também como sistema de entrega do fármaco a sítios de inflamação e infecção. Essas células concentram os macrolídeos e depois os transportam para áreas de patologia tecidual onde são liberados para exercerem suas propriedades anti-infecciosa e anti-inflamatória. As concentrações de azitromicina nos tecidos podem atingir de 100 a 1.000 vezes a concentração sanguínea e persistir por algum tempo após a queda dos níveis sanguíneos devido ao seu considerável efeito pós-antibiótico.[63] A concentração de azitromicina no tecido pode exceder a MIC do microrganismo durante 2 a 10 dias, e a meia-vida de eliminação nos abscessos pode chegar a 4 dias.

Usos terapêuticos gerais

Os macrolídeos são comumente indicados para o tratamento de pneumonia bacteriana adquirida na comunidade devido à sua ação sobre numerosos microrganismos causadores desse tipo de quadro. Entretanto, a resistência microbiana vem se tornando cada vez mais comum. São úteis sobre diferentes infecções causadas por clamídia e inúmeras infecções causadas por cocos gram-positivos. Também são ativos sobre *Corynebacterium*. Os macrolídeos com 14 elementos possuem efeitos anti-inflamatórios distintos das suas ações antimicrobianas através da redução da liberação das citocinas pró-inflamatórias por fagócitos, o que pode ser útil no tratamento de casos de artrite reumatoide, fibrose cística, asma e sinusite crônica. Os usos terapêuticos gerais encontram-se listados na Tabela 39-4 e no Quadro 39-6.

Usos terapêuticos em Odontologia

A eritromicina apresenta longo e bem-sucedido histórico de utilização em infecções orofaciais agudas, principalmente em pacientes alérgicos aos β-lactâmicos. Seu espectro de atividade é classificado como bom a excelente sobre cocos gram-positivos aeróbio/facultativos (estreptococos, alguns estafilococos). Seu espectro de ação, geralmente, não é favorável nos microrganismos gram-negativos anaeróbios associados a infecção orofacial, incluindo *Prevotella, Porphyromonas, Fusobacterium* e *Veillonella*. Observou-se que a azitromicina possui atividade sobre espiroquetas orais e anaeróbios pigmentados.[90] No tratamento de abscessos periapicais agudos, a azitromicina, em concentração de 500 mg/dia por período de 3 dias, mostrou eficácia comparável com a da amoxicilina/ácido clavulânico, em concentração de 625 mg, três vezes ao dia, por período de 5 a 10 dias.[1] Os macrolídeos também são utilizados para a profilaxia de endocardite.

A claritromicina possui melhor atividade sobre microrganismos anaeróbios gram-positivos (*Actinomyces, Propionibacterium, Lactobacillus*), enquanto a eritromicina é mais ativa que a azitro-

micina para esses microrganismos. A azitromicina apresenta a melhor atividade sobre microrganismos gram-negativos anaeróbios (*Fusobacterium, Prevotella, Porphyromonas, Wolinella, Selenomonas* e *A. actinomycetemcomitans*). A azitromicina pode tornar-se mais eficaz que a eritromicina e a claritromicina sobre estreptococos e estafilococos, e apresenta também menor propensão a interações medicamentosas. O uso prolongado da eritromicina, e provavelmente de outros macrolídeos, também pode levar a quadros de superinfecção com bacilos entéricos gram-negativos.

Efeitos adversos

Casos graves de toxicidade causada por macrolídeos são raros, porém ocasionalmente significativos. Os efeitos adversos mais importantes incluem dor epigástrica, ototoxicidade (surdez), arritmia ventricular (*torsades de pointes*), pancreatite aguda, mania, hepatite colestática, síndrome da hipersensibilidade e algumas interações medicamentosas.

A hepatite colestática ocorre mais frequentemente com a forma estolato da eritromicina do que com as outras formas de eritromicina ou outros macrolídeos. Essa reação pode ser erroneamente diagnosticada como hepatite virótica. Os sintomas geralmente aparecem após aproximadamente 10 dias da utilização da eritromicina e desaparecem 2 a 4 semanas após a interrupção do fármaco, não provocam efeitos residuais e rapidamente reaparecem com a readministração do fármaco. Essa reação é menos comum em crianças.

O efeito adverso grave mais comum associado aos macrolídeos, principalmente com a eritromicina, é a dor epigástrica, potencialmente grave, resultante da estimulação do receptor de motilina do músculo liso gástrico.[14] A motilina é um peptídeo regulatório do trato gastrintestinal, que estimula a secreção de enzimas pelo estômago e pelo pâncreas e induz fortes contrações fásicas do estômago. O antagonista mais significativo do receptor de motilina são os macrolídeos de 14 elementos (eritromicina); a azitromicina e a claritromicina são menos estimuladores.

Aproximadamente 30 casos foram relatados de perda de audição induzida por macrolídeos, com pelo menos dois casos tendo sido julgados como irreversíveis. A maioria parece estar associada a doses de eritromicina que excedem 4 g/dia ou ao acúmulo de doses menores em pacientes com a função renal ou hepática debilitada. Em paciente com diminuição da função renal, a dose de eritromicina não deve exceder 1,5 g/dia. Casos de ototoxicidade são particularmente comuns em pacientes com HIV/AIDS devido ao uso dos macrolídeos como terapia profilática para infecções causadas pelo *M. avium*. Todos os macrolídeos induzem ototoxicidade, provavelmente devido ao efeito sobre as vias do nervo auditivo, e a ocorrência de zumbidos foi observada com a utilização de doses terapêuticas de azitromicina.

A síndrome do intervalo QT longo é caracterizada pelo atraso da repolarização ventricular, o que desencadeia taquiarritmias ventriculares, mais precisamente *torsades de pointes*, resultando em síncope, convulsões ou morte súbita. A síndrome do intervalo QT longo pode ser tanto de origem congênita quanto adquirida, e a lista de fármacos, doenças e alterações metabólicas que induzem *torsades de pointes* é longa e impressionante (Cap. 24).

Já foram descritos pelo menos quatro casos de pancreatite aguda associada à eritromicina e inúmeros casos de mania foram associados à claritromicina em pacientes com ou sem HIV/AIDS. A síndrome de Stevens-Johnson (eritema multiforme) pode ocorrer em associação à eritromicina juntamente com a síndrome de hipersensibilidade associada à azitromicina e claritromicina, que consiste em febre, exantema, hepatite, nefrite, oligúria e xerostomia. A azitromicina e a eritromicina são classificados pela FDA como fármacos da classe B, e claritromicina, diritromicina e troleandomicina são classificadas pela FDA como fármacos da classe C.[33]

Interações medicamentosas

Os macrolídeos estão associados a muitas interações medicamentosas (Tabela 39-7).[98] A eritromicina e a claritromicina – ambas através da inibição da enzima microssomal do sistema de metabolização de fármacos do fígado, ou através de seu efeito na flora microbiana intestinal – aumentam os níveis séricos do fluconazol, ranitidina, alfentanila, benzodiazepinas, tacrolimo, teofilina, vimblastina, bromocriptina, buspirona, carbamazepina, ciclosporina, digoxina, disopiramida, alcaloides de ergot, felodipina, anticoagulantes orais, metilprednisolona e omeprazol.[33] A azitromicina e a diritromicina não afetam os microssomos hepáticos. Os níveis sanguíneos dos macrolídeos podem ser aumentados pelo fluconazol, receptores antagonistas de H_2 e omeprazol, e reduzidos pela teofilina. Os antiácidos reduzem a taxa, porém não a quantidade total da absorção dos macrolídeos, e a combinação dos macrolídeos com contraceptivos orais pode resultar em colestase. Os macrolídeos bacteriostáticos podem interferir na atividade bactericida dos inibidores da parede celular. A administração concomitante com fluorquinolonas, pimozida ou cizaprida pode levar à ocorrência de *torsades de pointes*.

TABELA **39-7**

Interações Medicamentosas Associadas aos Macrolídeos

MACROLÍDEO	FÁRMACO(S) COM INTERAÇÃO	EFEITO ADVERSO
E	Grepafloxacina, esparfloxacina	*Torsades de pointes*
Todos	Varfarina	Sangramento
Todos	Ciclosporinas	Nefrotoxicidade e neurotoxicidade
Todos	Teofilina	Redução dos níveis sanguíneos dos macrolídeos, aumento da toxicidade da teofilina
Todos	Benzodiazepenos	Aumento da depressão do SNC
C, E	Carbamazepina	Toxicidade carbamazepina
C, E	Digitalis	Toxicidade digitalis
E, T	Metilprednisolona	Aumento dos efeitos de esteroides
C, E, T	Buspirona	Aumento da depressão do SNC
C, E, T	Tacrolimo	Toxicidade renal
C, E, T	Rifampina	Redução da atividade do macrolídeo
C, E, T	Alcaloides de ergot	Isquemia periférica
C, E, T	Pimozida	*Torsades de pointes*
C, E, T	Cisaprida	Cardiotoxicidade

Obtido de *Facts and comparisons*, St Louis, 2008, Facts and Comparisons; Tatro DS; *Drug interaction facts*, St Louis, 2008, Facts and Comparisons, Wolters Kluwer.

As interações medicamentosas graves ou que ameaçam a vida e sua ocorrência foram especuladas, estabelecidas ou provadas em estudos bem controlados. "Todos" inclui E, C e T, e azitromicina e diritromicina.

E, eritromicina; *C*, claritromicina; *SNC*, sistema nervoso central; *T*, troleandomicina.

Após apenas 3 dias de administração, os macrolídeos podem reduzir significativamente o metabolismo do glicosídeo cardíaco no trato gastrintestinal pelo *Eubacterium lentum*, resultando em toxicidade digitálica, pois o microrganismo pode metabolizar de 30% a 40% do fármaco.[100] Os macrolídeos podem potenciar o efeito anticoagulante dos anticoagulantes orais. O uso concomitante dos macrolídeos pode aumentar a miopatia e a rabdomiólise vistas com a administração de agentes anticolesterol estatínicos.[33]

Contraindicações

Os macrolídeos são contraindicados para pacientes com alergia aos fármacos e em pacientes com histórico prévio de hepatite colestática alérgica. Os macrolídeos também são contraindicados em combinações com outros fármacos que possam induzir *torsades de pointes*. A dose máxima diária deve ser de 4 g para adultos com função renal normal e 1,5 g por dia em pacientes com função renal comprometida.

Cetolídeos

Os cetolídeos (p. ex., telitromicina) são derivados da eritromicina A especificamente projetados para apresentar atividade sobre bactérias responsáveis pelas infecções respiratórias adquiridas na comunidade. A telitromicina é um macrolídeo de 14 elementos com uma substituição no grupamento 3-ceto.[112] A biodisponibilidade oral da telitromicina é de aproximadamente 55% com concentração sérica máxima de 1,9 μg/mL por 1 a 3 horas. A meia-vida de eliminação é de 13,4 horas; o fármaco apresenta longo efeito pós-antibiótico e é altamente concentrado nas células sanguíneas brancas e no tecido pulmonar. É metabolizado principalmente no fígado. A telitromicina inibe a síntese de proteína bacteriana ao se ligar à subunidade ribossômica 50S inibindo a tradução no sítio da peptidil transferase. O fármaco também inibe a formação das subunidades ribossomais bacterianas 30S e 50S.

A telitromicina apresenta atividade sobre amplo espectro de patógenos respiratórios, incluindo *S. pneumoniae, H. influenzae, M. catarrhalis, C. pneumoniae, M. pneumoniae, L. pneumophila*, estreptococos do grupo A e B (*S. pyogenes* e *Streptococcus agalactiae)*, *Enterococcus, Clostridium*, *Neisseria*, *H. pylori*, MSSA e MRSA.[112] A telitromicina também é ativa sobre alguns anaeróbios, incluindo *Porphyromonas, Prevotella*, *E. corrodens* e algumas espécies de *Bacteroides*. A telitromicina pode ser eficaz sobre *S. pneumoniae* que possuam os genes de resistência *mef*E e *erm*B e cocos gram-positivos com resistência MLS^B.

O *Staphylococcus epidermidis* é intrinsecamente resistente à telitromicina, e foram encontrados na Alemanha, México e Canadá isolados de *S. pneumoniae* e *S. pyogenes* com alto nível de resistência à telitromicina (>100 μg/mL) devido a mutações em *erm*B e L4. Na Europa Central e Oriental, o *S. pyogenes* atualmente apresenta taxa de 1,5% de resistência para telitromicina e taxa de 12,3% de resistência para a eritromicina. A telitromicina pode selecionar para estafilococos e *B. fragilis* no trato gastrintestinal.

Os efeitos adversos mais frequentemente associados à telitromicina são diarreia (12% a 20%), náusea (2% a 12%), tontura (2% a 5%) e cefaleia (2,5%a 5%). A telitromicina é um inibidor da enzima microssomal do sistema citocromo P450, e é esperado que aumente os níveis sanguíneos de muitos fármacos.[112] Semelhantemente aos macrolídeos, a telitromicina pode prolongar o intervalo QT. É classificada pela FDA como fármaco da classe B.

A telitromicina não é utilizada para tratamento de infecções orofaciais agudas ou crônicas, a menos que determinado por testes de sensibilidade. A telitromicina deve ser reservada a patógenos microbianos altamente resistentes a múltiplos patógenos, principalmente os patógenos do trato respiratório.

Lincosamidas

A clindamicina e a lincomicina são os únicos antibióticos lincosamídicos (Figura 39-7). A lincomicina foi isolada do *Streptomyces lincolnensis,* em 1962, e a clindamicina (7-cloro-7-desoxi lincomicina) foi introduzida em 1966. A clindamicina é utilizada quase exclusivamente devido à sua grande eficácia e farmacocinética superior.

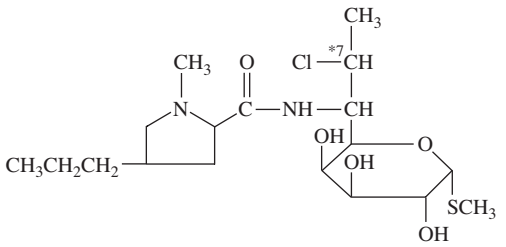


FIGURA **39-7** Fórmula estrutural da clindamicina. A substituição do átomo de cloro no carbono 7 por um grupamento hidroxila leva à formação da lincomicina.

Mecanismo de ação e espectro antibacteriano

O sítio receptor para as lincosamidas é idêntico ao dos macrolídeos, cloranfenicol e estreptograminas – a subunidade 23S do ribossoma bacteriano 50S, resultando na inibição bacteriostática da síntese de proteínas microbianas. A clindamicina possui atividade significativa sobre muitos microrganismos, anaeróbios e aeróbios facultativos, gram-positivos e gram-negativos, incluindo *Bacteroides, Prevotella*, *Porphyromonas, Veillonella*, *Peptostreptococcus*, estreptococos microaerófilos, *Actinomyces, Eubacterium*, *Clostridium* (exceto C. *difficile*) e *Propionibacterium*. Os microrganismos gram-positivos que geralmente são suscetíveis à clindamicina incluem *S. pneumoniae*; VGS; *Corynebaccterium;* estreptococos dos grupos A, B, C e G; e *Streptococcus bovis*, com os estafilococos com suscetibilidade variável.[33,34] Também suscetíveis são *L. buccalis, B. cereus, B. subtilis, C. canimorsus* e alguns estreptococos produtores de β-lactamases. Os microrganismos com resistência intrínseca às lincosamidas incluem *Enterococcus*, Enterobacteriaceae, *H. influenzae, N. meningitidis, M. pneumoniae* e a maioria dos MRSA, com aumento da resistência de S. *pneumoniae, Porphyromonas, Fusobactererium* e *Peptostreptococcus* em ambiente hospitalar.

Resistência bacteriana

A resistência às lincosamidas pode ocorrer através de três mecanismos: (1) alteração do RNA ribossomal 23S da subunidade ribossomal 50S através da metilação da adenina (proteção ribossomal), (2) uma única proteína ribossomal do 50S alterada no sítio receptor (alteração do receptor) ou (3) inativação em algumas cepas de estafilococos através da nucleotidil transferase (inativação do fármaco). A metilação da adenina é mediada por plasmídeos e confere resistência do tipo MLS_B. O fenótipo M da resistência aos macrolídeos no *S. pneumoniae* não confere resistência à clindamicina. Se a resistência à eritromicina nos estafilococos é induzível e não constitutiva, os microrganismos são resistentes somente aos macrolídeos de 14 e 15 elementos, e permanecem sensíveis às lincosamidas, estreptograminas e macrolídeos de 16 elementos. A resistência constitutiva do tipo MLS_B nos estafilococos confere resistência a todos esses antibióticos simultaneamente.

Absorção, destino e eliminação

A clindamicina é bem absorvida por via oral, apresentando biodisponibilidade de 90% que não é reduzida pela presença de alimentos. O período de tempo para que ocorra o nível sérico máximo, por via oral, é de 45 a 60 minutos, com média de concentração de pico de 2,5 μg/mL, e meia-vida de eliminação que varia entre 2,4 e 3 horas.[33] Com a ocorrência de falência renal, a meia-vida de eliminação aumenta para 6 horas, com o dobro de níveis séricos. O fármaco concentra-se bem nos ossos, mas não no líquido cerebroespinhal; é metabolizado principalmente no fígado (>90%); e é altamente concentrado na bile, onde pode alterar a flora colônica por até 2 semanas após a interrupção do tratamento. De maneira similar aos macrolídeos, a clindamicina é concentrada preferencialmente em células polimorfonucleares, macrófagos alveolares e tecidos com abscessos.

Usos terapêuticos gerais

A clindamicina é utilizada para o tratamento de certas infecções causadas por cepas suscetíveis de estreptococos, estafilococos,

pneumococos ou anaeróbios como *Bacteroides*. A clindamicina pode ser indicada para tratamento de infecções ósseas refratárias. A clindamicina também é útil para tratamento de certas condições envolvendo anaeróbios, tais como infecções no trato genital feminino, infecções pélvicas e feridas penetrantes no abdome. Também pode ser utilizada em combinação para *Pneumocystis carinii* e para toxoplasmose.

Usos terapêuticos na Odontologia

Embora a amoxicilina e a penicilina V permaneçam como fármacos de escolha para o tratamento de infecções orofaciais agudas, pode ser apropriado o retorno da utilização da clindamicina, já que a resistência microbiana oral aos β-lactâmicos continua a aumentar. Também é previsto que a resistência microbiana oral à clindamicina aumente proporcionalmente com o espectro de resistência compartilhada a MLS_B com os macrolídeos e as estreptograminas.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos secundários associados à clindamicina incluem náusea e êmese, dor abdominal, esofagite, glossite, estomatite, alergia, aumento reversível dos níveis de transaminases no sangue, mielossupressão reversível, disgeusia, exantema maculopapular (de 3% a 10%) e diarreia (de 2% a 20%, média de 8%).[33] A administração de altas doses intravenosas de clindamicina pode resultar em bloqueio neuromuscular semelhante ao causado pelos aminoglicosídeos, tetraciclinas e polimixina B.

A principal preocupação em relação à clindamicina é a sua aparente tendência a causar diarreia e colite induzidas por antibiótico, mais notavelmente a colite pseudomembranosa, com a incidência chegando a 10%, usando como base relatórios iniciais. Atualmente, acredita-se que a associação da clindamicina com essas alterações colônicas em pacientes ambulatoriais é muito menor que a declarada anteriormente, embora verdadeira (Cap. 38).

Em grande estudo retrospectivo, o risco total de ocorrência de colite pseudomembranosa adquirida na comunidade associada ao C. *difficile* foi determinado como sendo de 1 em cada 10.000 prescrições de antibióticos, com taxa de risco de hospitalização de 0,5 a 1, por 100.000 pacientes por ano.[42] Em estudo de 376.590 prescrições de antibióticos, fornecidos para mais de 280.000 pacientes, em período de 4 anos, quatro casos de colite induzida por antibiótico foram detectados.[94] A taxa de incidência foi calculada em 1,6 a cada 100.000 indivíduos expostos à ampicilina, 2,9 a cada 100.000 para indivíduos expostos à dicloxacilina, e de 2,6 a cada 100.000 indivíduos expostos à tetraciclina, com nenhum caso observado em pacientes expostos à clindamicina.[94]

Embora a diarreia associada a antibióticos seja comum no ambiente do paciente ambulatorial, e rapidamente contida através da interrupção do medicamento, quadros graves de colite induzida por antibióticos e colite pseudomembranosa potencialmente fatal parecem ser raros. Tais formas de colite possuem maior probabilidade de ocorrer com a amoxicilina do que com a clindamicina, simplesmente pelo uso muito maior da amoxicilina, porém esse quadro pode mudar se a clindamicina começar a ser usada clinicamente com maior frequência.

Deve-se ter cuidado com pacientes que recentemente se recuperaram de diarreia ou colite associada a antibiótico causada por C. *difficile* por 2 meses após o término da doença. É melhor que se adie por pelo menos 2 meses qualquer procedimento dentário eletivo que necessite de terapia ou profilaxia com antibióticos. Se a terapia com antibióticos é necessária, os antibióticos menos associados com diarreia induzida por antibióticos (p. ex., penicilina V, macrolídeos) são mais apropriados.

Interações medicamentosas

A clindamicina atua sinergisticamente com fármacos bloqueadores não despolarizantes (tipo curare) neuromusculares ao bloquear a neurotransmissão no músculo esquelético. A absorção oral da clindamicina é retardada com fármacos antidiarreicos do grupo caolim-pectina.

Contraindicações

A clindamicina está contraindicada em pacientes alérgicos a esse fármaco e em associações com fármacos bloqueadores neuromusculares semelhantes ao curare. Se possível, deve-se evitar todos os antibióticos por 2 meses após a ocorrência de colite causada por antibiótico.

Metronidazol

O metronidazol (Fig. 39-8) é um nitroimidazol sintético padronizado a partir de uma substância antiparasitária natural isolada de uma espécie de *Streptomyces* em 1955. O fármaco foi introduzido na medicina em 1959, e, rapidamente, verificou-se que possuía potente atividade tricomonicida. Desde então, o metronidazol tornou-se o fármaco de escolha para o tratamento de diferentes infecções causadas por protozoários. A possibilidade de os sintomas da gengivite ulcerativa necrotizante aguda terem sido aliviados em uma mulher que estava recebendo metronidazol para o tratamento de tricomoníase vaginal estimulou a pesquisa dos efeitos antibacterianos do fármaco, culminando em sua aprovação pela FDA, em 1981, para o tratamento de infecções causadas por bactérias anaeróbias. Sua extensa utilização em todo o mundo para o tratamento de doenças causadas por parasitas levou ao surgimento de resistência significativa ao fármaco onde os parasitas são o principal problema. Rapidamente, foi descoberto que o fármaco apresentava excelente atividade sobre anaeróbios obrigatórios e microrganismos microaerófilos, incluindo os microrganismos envolvidos em infecções orofaciais agudas, periodontite e gengivite ulcerativa necrotizante aguda.

Mecanismo de ação e espectro antibacteriano

Para o metronidazol possuir atividade antimicrobiana, é necessário que penetre nas células e que ocorra a redução do seu grupamento nitro para produzir metabólitos lesivos ao DNA, eventualmente induzindo a morte celular. O metronidazol somente é ativo sobre bactérias que são anaeróbias obrigatórias. É antibiótico dose-dependente, em vez de tempo-dependente. Devido ao fato de os metabólitos do metronidazol interferirem na síntese de ácidos nucleicos, foram levantadas questões em relação ao seu potencial mutagênico, carcinogênico e teratogênico.

O metronidazol penetra igualmente bem em todas as células bacterianas. Em microrganismos sensíveis, o grupamento nitro do fármaco é enzimaticamente reduzido, e esse metabólito é a forma ativa do fármaco. O metronidazol é quase sempre bactericida. O fármaco afeta o DNA bacteriano, causando a inibição de sua replicação, sua fragmentação e, em pequenas doses, mutação desse genoma bacteriano.

Resistência bacteriana

A resistência microbiana ao metronidazol é limitada provavelmente devido ao uso clínico restrito, exceto em países em desenvolvimento, onde é amplamente utilizado para o tratamento de infecções parasitárias. Exceção notável a essa generalização é o alto nível de resistência do *H. pylori* em países em desenvolvimento. A resistência ao metronidazol pode ser mediada por cromossomos e plasmídeos através da redução da expressão de inúmeros genes (*rdx*A, *nim*A, *nim*B) que controlam a atividade da nitrorredutase, o que reduz a concentração de metabólitos ativos do metronidazol dentro das células microbianas.

Observa-se nível limitado de resistência em *Trichomonas vaginalis, Bacteroides, Gardnerella vaginallis,* C. *fetus, L. buccalis* e *Treponema pallidium*. O alto nível de resistência ao metronidazol em *T. vaginalis* foi detectado em 1 a cada 2.000 ou 1 a cada 3.000 casos. Durante o período de 1994-1997, em cinco centros médicos americanos, a taxa de sensibilidade ao metronidazol era de 85% a 100% para a *Prevotella*, 80,9% a 96,7% para *Peptostreptococcus* e 93,3% a 100% para o *Fusobacterium*, com declínio da sensibi-

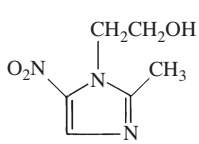


FIGURA **39-8** Fórmula estrutural do metronidazol.

lidade do *Fusobacterium* e *Peptostreptococcus* de 100% para 93,3% e de 100% para 95%.[32] As concentrações subinibitórias do metronidazol podem aumentar as taxas de resistência em diferentes patógenos periodontais, incluindo *Fusobacterium*, *Prevotella*, *Porphyromonas* e *Peptostreptococcus*.[56] As cepas de *Bacteroides* resistentes ao metronidazol também adquirem propriedades de virulência potenciadas.[27]

Os níveis de resistência mais impressionantes ao metronidazol ocorrem em *H. pylori*, o agente etiológico de alguns casos de úlcera péptica e câncer gástrico. As taxas de resistência variam entre 10% e 50% nos países desenvolvidos e 100% nos países em desenvolvimento, onde o fármaco é utilizado para o tratamento de doenças parasitárias. A resistência do *H. pylori* pode reduzir significativamente a eficácia de outros agentes utilizados juntamente com o metronidazol (p. ex., omeprazol, bismuto, tetraciclina, claritromicina) e aumentar a resistência aos macrolídeos em *H. pylori*.

Absorção, destino e eliminação

O metronidazol é quase completamente absorvido pelo trato gastrintestinal (a biodisponibilidade oral é de quase 100%), portanto os níveis no soro são praticamente os mesmos, independentemente da maneira como o fármaco é administrado, seja por via oral ou intravenosa.[33] A presença de alimentos pode retardar os níveis máximos de metronidazol no soro, mas não da quantidade total absorvida. O metronidazol atinge o máximo nível sanguíneo dentro de 1 a 2 horas, quando administrado por via oral, apresenta amplo volume de distribuição, possui excelente penetração no SNC, possui meia-vida de eliminação de 8 horas, e é biotransformado em cinco produtos metabólicos, todos com atividade sobre microrganismos anaeróbios. A farmacocinética do metronidazol é a mesma em mulheres grávidas e não grávidas, seu metabolismo é reduzido na presença de disfunção hepática grave e sua farmacocinética não é significativamente alterada por deficiência renal.[33]

Usos terapêuticos gerais

As principais indicações médicas para o metronidazol são infecções abdominais e no SNC causadas por anaeróbios, vaginite bacteriana, infecções por protozoários e *H. pylori* e para o tratamento de diarreia e colite associadas ao *C. difficile*.[18] O metronidazol é muito útil em microrganismos anaeróbios obrigatórios (p. ex., *Bacteroides, Porphyromonas, Prevotella, Fusobacterium, Peptostreptococcus, Clostridium*), muitos dos quais estão associados a periodontite e diferentes parasitas humanos (p. ex., *T. vaginalis, G. vaginalis, Entamoeba histolytica, Balantidium coli*). O metronidazol apresenta atividade variável sobre *Mycobacterium hominis, C. fetus, T. palladium, H. pylori e C. canimorsus*. *A. actimonycetemcomitans, E. corrodens, Actinomyces* e *Propionibacterium* geralmente são resistentes ao metronidazol. A combinação do metronidazol com a amoxicilina pode potenciar de maneira significativa sua atividade sobre *A. actimonycetemcomitans*, aparentemente através do aumento da absorção celular do metronidazol.[105]

Três estudos utilizaram antibióticos (p. ex., metronidazol, clindamicina) durante a gestação na tentativa de impedir o parto prematuro em mulheres com vaginite bacteriana, e nenhum obteve sucesso.[12,52,106] Esses resultados podem ter enfraquecido a potencial associação entre doença periodontal e parto prematuro, pois o metronidazol é ativo sobre patógenos periodontais e patógenos associados à vaginite bacteriana.

Usos terapêuticos na Odontologia

O metronidazol é altamente eficaz sobre patógenos gram-negativos anaeróbios responsáveis por infecções orofaciais agudas e periodontite crônica. A combinação do metronidazol com um antibiótico β-lactâmico para o tratamento de infecções orais pode ser indicada para casos de infecções orais agudas graves e periodontite agressiva.

O metronidazol é dose-dependente, e não tempo-dependente, fato que não é refletido na bula da embalagem atual do fármaco. O uso sem critério do metronidazol para tratamento de periodontite crônica clássica é errado e pode contribuir para o aumento da resistência ao metronidazol observada em parasitas, *H. pylori* e outros microrganismos.

Efeitos adversos

Os efeitos adversos secundários associados ao metronidazol incluem neutropenia reversível, disgeusia, urina vermelha ou marrom-escura, exantema cutâneo, sensação de ardência vaginal ou uretral, ginecomastia e náusea e êmese. Os efeitos adversos principais são raros e incluem pancreatite, colite pseudomembranosa, neuropatia periférica, reação semelhante ao dissulfiram, quando associado ao etanol, e toxicidade para o SNC, que consiste em convulsões, encefalopatia, disfunção cerebelar, parestesias, confusão mental e depressão. Geralmente, essas reações neurológicas ocorrem somente com elevadas doses cumulativas, por longo tempo.

Como o metronidazol afeta a síntese de DNA, numerosos estudos tentaram mostrar seu potencial para causar deformidades congênitas. Sua utilização durante a gestação não parece estar associada a anormalidades congênitas, parto prematuro ou pouco peso em recém-nascidos, e o fármaco foi classificado pela FDA como pertencente à classe B de fármacos. Também não existe aumento de câncer em mulheres que utilizaram o metronidazol durante a gestação, fazendo com que seja muito improvável que esse fármaco seja carcinogênico.[92]

Interações medicamentosas

Os barbituratos podem reduzir a eficácia do metronidazol, e a cimetidina pode reduzir sua metabolização pelo fígado. O atual uso do metronidazol associado a etanol pode resultar em psicose aguda e reações tipo dissulfiram (rubor, taquicardia, náusea e emese), embora o risco seja mínimo para a maioria dos indivíduos.[33] O metronidazol pode aumentar os níveis de lítio no sangue, reduzir a depuração sanguínea de fenitoína[33] e aumentar significativamente os níveis de varfarina no sangue através da redução da sua metabolização pelo fígado.

Tetraciclinas e Glicilciclinas

As tetraciclinas são um grupo de antibióticos bacteriostáticos de amplo espectro que vem sendo extensivamente utilizado para o tratamento de numerosas e variadas infecções. Seu uso generalizado, e muitas vezes errôneo, resultou no surgimento de inúmeras cepas bacterianas resistentes a esses fármacos, o que diminuiu sua utilidade clínica. Paradoxalmente, o uso clínico das tetraciclinas despertou um recente novo interesse com a observação crescente de que esses fármacos podem salvar vidas no tratamento de infecções nosocomiais graves causadas por estafilococos altamente resistentes a múltiplos antibióticos e à vancomicina e por enterococos resistentes à vancomicina. Essa eficácia renovada das tetraciclinas pode ser associada à quase completa falta de uso desses fármacos em hospitais por muitas décadas, possivelmente levando à perda dos genes de resistência à tetraciclina em seu ambiente. Devido à alta resistência disseminada do *H. pylori* ao metronidazol e aos macrolídeos, as tetraciclinas ganharam importância no tratamento e prevenção da úlcera péptica e do câncer gástrico, e surgiram como agente profilático para a prevenção de malária resistente a múltiplos fármacos, e no tratamento de pneumonia adquirida em comunidade, principalmente de cepas resistentes às penicilinas e aos macrolídeos.

As tetraciclinas compreendem um grupo de antibióticos com espectro antibacteriano semelhante, porém diferindo nas propriedades farmacocinéticas criadas através de diferentes substituições químicas no núcleo hidronaftaleno com quatro anéis (tetra-hidronaftaleno). A primeira tetraciclina foi comercializada em 1948 como clortetraciclina, isolada de *Streptomyces aureofaciens*. Juntamente com a oxitetraciclina, tetraciclina e demeclociclina, a clortetraciclina constitui a primeira geração de tetraciclinas. A segunda geração desses agentes foi introduzida em 1965-1972 e incluiu minociclina, metaciclina e doxiciclina.[19] As glicilciclinas são agentes de terceira geração. O primeiro microrganismo clinicamente detectado como resistente às tetraciclinas foi uma cepa de *Shigella dysenteriae*, em 1953.

Química

A estrutura da tetraciclina é vista na Figura 39-9. Como implícito pelo nome ("tetra", quatro; "ciclina", anel), todos os derivados das tetraciclinas provêm de um núcleo com quatro anéis e diferem estruturalmente apenas em relação aos grupamentos químicos

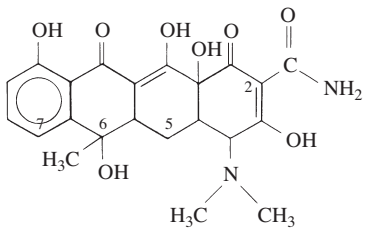


FIGURA **39-9** Fórmula estrutural da tetraciclina.

ligados nas posições 2, 5, 6 e 7 do núcleo. Diferentes derivados exibem diferentes propriedades farmacológicas, tais como diferenças na absorção, ligação às proteínas, metabolização, eliminação e grau de atividade sobre microrganismos suscetíveis.

Mecanismo de ação e espectro antibacteriano

As tetraciclinas inibem a síntese de proteínas bacterianas através da inibição da associação aminoacil-tRNA com o ribossoma bacteriano.[19] Os fármacos devem atravessar a membrana externa dos microrganismos gram-negativos através dos canais das porinas OmpF e OmpC, ou através da parede celular dos microrganismos gram-positivos, na sua forma hidrofóbica eletronegativa, e ligando-se a um único sítio ligante de alta afinidade na subunidade ribossomal 30S e na proteína 7, na base do rRNA 16S.[19]

Os usos terapêuticos importantes das tetraciclinas estão assinalados no Quadro 39-7. As tetraciclinas são os fármacos de escolha em *H. pylori*, *Chlamydia*, *Rickettsia*, *Ehrlichia*, *B. anthracis* e *Vibrio cholerae*. A lista de indicações para as quais as tetraciclinas servem como fármacos alternativos é impressionante,[18,33] incluindo o tratamento de infecções nosocomiais causadas por estafilococos e enterococos que oferecem risco à vida do paciente e o tratamento de pneumonia adquirida na comunidade causada por patógenos altamente resistentes a antibióticos, além da quimioprevenção de malária resistente à cloroquina/mefloquina.[2]

No caso das tetraciclinas, assim como de todos os outros antibióticos, é imperativo que se determine a proporção risco/benefício associada à sua utilização. A gravidade da doença e provavelmente a resposta ao fármaco são considerações-chave.

QUADRO **39-7**

Tetraciclinas como Fármacos de Escolha

Brucella
Borrelia burgdorferi **
Borrelia recurrentis
Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae
Chlamydophila (Chlamydia) psittaci
Chlamydia trachomatis
*Ehrlichia chaffeensis**
Ehrlichia ewingii *
Mycobacterium marinum†
Mycoplasma pneumoniae
Pseudomonas mallei
*Rickettsiae**
Vibrio cholerae
Vibrio vulnificus
Yersinia pestis

Obtido de Choice of antibacterial drugs, *Med Lett Drugs Ther* 5:33-50, 2007; Chopra I, Roberts M: Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance, *Microbiol Mol Biol Ver* 65:232-260, 2001; Stadiford HC; Tetracyclines and chloramphenicol. In Madell GL, Bennett JF, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 5, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone.

*Especificamente doxiciclina.
†Especificamente minociclina.

Resistência bacteriana

A resistência microbiana às tetraciclinas é amplamente disseminada, transferível, induzível e comumente permanente, pois seus genes de resistência estão quase sempre combinados com genes que conferem resistência a outros antibióticos (agrupamentos gênicos de multirresistência a fármacos) em elementos de transposição. Dos três mecanismos para resistência às tetraciclinas (efluxo do fármaco, proteção ribossomal e inativação enzimática), o efluxo do fármaco é o mais importante, com pelo menos 300 proteínas de efluxo ativas capazes de retirar a tetraciclina de dentro da célula bacteriana.[19,93]

As tetraciclinas estão entre os maiores indutores químicos de expressão gênica de resistência e regulam negativamente o gene repressor que controla a atividade de efluxo não somente das tetraciclinas, mas também, possivelmente, de outros antibióticos. São necessárias apenas concentrações nanomolares de tetraciclina para desreprimir esse sistema e aumentar incrivelmente o efluxo do antibiótico de dentro das células bacterianas.[19] As tetraciclinas também promovem a mobilidade dos determinantes de resistência (transferência de genes de resistência entre bactérias) através da estimulação da frequência da conjugação bacteriana.[95] Considerando essas propriedades extraordinárias das tetraciclinas, de induzir e promover a resistência microbiana não somente sobre as próprias tetraciclinas, mas também sobre outros antibióticos, seria prudente restringir sua utilização em casos de infecções médicas graves e também restringir seu uso em muitos casos de periodontite, em que podem ter valor limitado ou até mesmo nulo.

Absorção, destino e eliminação

As tetraciclinas são adequadamente, porém variavelmente, absorvidas pelo trato gastrintestinal, com diferenças significativas na biodisponibilidade como segue: clortetraciclina, 30%; demeclociclina, tetraciclina e oxitetraciclina, 60% a 80%; e minociclina e doxiciclina, 95% a 100%.[33] Produtos lácteos, Ca^{++}, Mg^{++} e compostos de alumínio, e também o bicarbonato de sódio, comprometem significativamente a absorção da tetraciclina, seja por quelação ou alteração do pH gástrico.[33] Sua taxa de ligação às proteínas do soro varia entre 20% e 40%, para a oxitetraciclina, até 80% a 95%, para a doxiciclina, e a porcentagem eliminada inalterada na urina varia de 70% para a oxitetraciclina, a 30% a 42% para a doxiciclina e 12% a 16% para a minociclina.[33] Na insuficiência renal, somente a doxiciclina e a minociclina não apresentam aumento da meia-vida e podem ser administradas com alguma segurança. Pode ocorrer acúmulo das outras tetraciclinas, quando ocorrer insuficiência renal, resultando na elevação de seus níveis sanguíneos e possível necrose hepática e óbito.

As tetraciclinas são metabolizadas pelo fígado em níveis variados, dependendo de cada uma delas, e são altamente concentradas na bile em valores três a quatro vezes superiores aos do soro.[111] As tetraciclinas mais recentes são mais lipossolúveis, com melhor distribuição pelos tecidos que as primeiras tetraciclinas. A circulação êntero-hepática e a absorção incompleta podem levar a altos níveis do fármaco nas fezes, principalmente com agentes mais antigos.[33] A doxiciclina pode ser encontrada em algum nível nas fezes na sua forma inativa, e ainda é desconhecido se esse produto metabólico é capaz de induzir a expressão ou transferência de genes de resistência, como seu composto derivado. A meia-vida no soro dos diferentes agentes é de 12 a 16 horas, para oxitetraciclina, tetraciclina e demeclociclina; 14 a 16 horas, para a metaciclina; 11 a 18 horas, para a minociclina e 15 a 25 horas para a doxiciclina.[33] As concentrações máximas no soro, de 3 a 5 μg/mL, são alcançadas dentro de 2 horas após as doses terapêuticas usuais.[111] O Quadro 39-8 lista as preparações de tetraciclinas que estão disponíveis nos Estados Unidos.

Usos terapêuticos gerais

As importantes indicações para o uso das tetraciclinas são listadas na Tabela 39-4 e no Quadro 39-7. Essa lista de microrganismos patogênicos e doenças associadas faz com que seja difícil racionalizar o uso disseminado das tetraciclinas no tratamento de perio-

QUADRO **39-8**

Preparações Comercialmente Disponíveis de Tetraciclinas

NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL
Hidrocloreto de tetraciclina	
Hidrocloreto de oxitetraciclina	
Hidrocloreto de demeclociclina	
Hiclato de doxiciclina	Vibramicina
Hidrocloreto de minociclina	

dontite, quando esta pode ser amenizada pela terapia mecânica. O nível do benefício do uso das tetraciclinas em doenças periodontais deve ser pesado diante do risco de desenvolvimento de cepas de microrganismos resistentes, transferência de genes de resistência e indução de genes latentes de resistência. Uma cautelosa consideração da proporção risco/benefício é apropriada, quando as tetraciclinas são empregadas sistemicamente para o tratamento de periodontite, principalmente se o benefício é no máximo tímido. A acne pode ser uma doença psicológica grave em adolescentes sensíveis ao menosprezo em seu grupo, e o uso da tetraciclina por longo prazo é razoável, baseando-se na análise do risco/benefício, porém isso não se aplica à periodontite.

As tetraciclinas são os principais fármacos para o tratamento de doenças causadas por riquétsias, *Mycoplasma*, *Chlamydia*, *H. pylori* e *Borrelia* (*B. burgdorferi* é o agente causador da doença de Lyme). Muitas outras bactérias dentro do espectro de ação desses fármacos não devem ser tratadas, pelo menos inicialmente, com as tetraciclinas devido às inúmeras cepas resistentes.

As tetraciclinas têm sido utilizadas para o tratamento de acne através de preparações tópicas e orais. As tetraciclinas são concentradas na pele e são eficazes sobre *P. acnes* e podem apresentar ação antisseborreica para reduzir os lipídeos da pele. Como as tetraciclinas se depositam nos ossos, podem ser utilizadas para medir a taxa de crescimento ósseo. Outras indicações incluem peste, tularemia, cólera, brucelose e algumas infecções causadas por protozoários.

Usos terapêuticos na Odontologia

A utilização das tetraciclinas no tratamento de infecções orofaciais agudas é amplamente considerada inapropriada devido à sua atividade bacteriostática e extensa resistência microbiana, porém, devido ao aumento da resistência dos patógenos microbianos orais aos β-lactâmicos, macrolídeos e clindamicina, talvez esse conceito tenha de ser reconsiderado. Deve-se avaliar cuidadosamente a proporção risco/benefício da utilização de tetraciclinas sistêmicas no tratamento da periodontite crônica, considerando sua limitada eficácia (eficácia clínica questionada e dados limitados sobre a eficácia no longo prazo) e sua propensão a induzir a expressão de genes de resistência microbiana e estimulação de mecanismos de efluxo, além da frequente associação com múltiplos genes de resistência a outros antibióticos dentro de elementos de transposição. As tetraciclinas são eficazes para o tratamento de periodontite agressiva localizada e o microrganismo associado, o *A. actinomycetemcomitans*. As tetraciclinas também parecem inibir a atividade anti-inflamatória da matriz de metaloproteinase. As tetraciclinas também podem ser utilizadas subgengivalmente.

Efeitos adversos

Numerosos efeitos adversos estão associados às tetraciclinas. As tetraciclinas podem induzir fotossensibilidade; diabetes *insipidus* nefrogênico (demeclociclina); discrasia sanguínea; disfunção hepática (altas doses, principalmente na gestação); pseudotumor cerebral e abaulamento de fontanela (em adultos e crianças); supercrescimento de C. *albicans*; dificuldades gastrintestinais (náusea, êmese, diarreia, pancreatite); e diferentes manifestações alérgicas, que incluem urticária, doença do soro, edema angioneurótico e anafilaxia.[33]

A minociclina, em doses convencionais, está associada a pigmentação cutânea, nas unhas e cabelos, e à síndrome sistêmica tipo lúpus eritematoso, predominante em adolescentes que fazem uso do fármaco para tratamento de acne. Essa síndrome geralmente é reversível, mas pode necessitar de terapia com corticosteroides; entretanto, o risco absoluto parece ser baixo (52,8 a cada 100.000 usos). Já foram descritos 16 casos de hepatite autoimune.

A minociclina é a única tetraciclina que induz toxicidade vestibular (ataxia, perda de equilíbrio), possivelmente devido à sua alta concentração nas células ricas em lipídeos da orelha interna. Em geral, as tetraciclinas são um dos poucos grupos de fármacos que são tóxicos se ingeridos após seu prazo de validade, induzindo uma síndrome do tipo Fanconi (urmia, lesões renais). A nefrite intestinal aguda induzida pela tetraciclina pode resultar em falência renal aguda. Casos de hepatotoxicidade são raros, exceto em altas doses do fármaco, e tem maior probabilidade de ocorrer durante a gestação, levando à completa contraindicação desses fármacos durante a gestação.

As propriedades de quelação das tetraciclinas são responsáveis pela sua deposição na calcificação dos dentes, ossos e cartilagem, e esses fármacos vêm sendo utilizados como marcadores vitais para determinação do crescimento ósseo. A marcação com a tetraciclina não é definitiva em tecidos que sofrem remodelação (ossos, cartilagens), porém é permanente em tecidos que não são remodelados (dentes). As tetraciclinas não devem ser utilizadas em crianças com idade inferior a 8 anos, a menos que seja improvável que outros antibióticos não sejam eficazes ou sejam contraindicados.[33] As tetraciclinas que mais provavelmente mancham a dentição de maneira severa são a tetraciclina e a demeclociclina, com oxitetraciclina, clortetraciclina e doxiciclina (a menos provável); no entanto, a magnitude da mancha depende mais da dose e duração do tratamento que do fármaco propriamente dito. A deposição das tetraciclinas nos ossos e dentes elimina sua atividade antimicrobiana. Devido aos efeitos deletérios na coloração dos dentes, as tetraciclinas são classificadas pela FDA como fármacos de classe D. As tetraciclinas não devem ser utilizadas durante a gestação devido à coloração dos dentes e potencial hepatotoxicidade.

Interações medicamentosas

As tetraciclinas, e todos os outros antimicrobianos inibidores da síntese de proteínas ribossomais, podem reduzir a eficácia dos antibióticos inibidores de parede celular, que dependem da divisão da parede celular para sua ação. Os cátions polivalentes (alumínio, Ca^{+}, zinco, ferro, magnésio, bismuto) podem reduzir a absorção gástrica das tetraciclinas através da quelação. O bicarbonato de sódio altera o pH gástrico e também reduz a absorção das tetraciclinas.

As tetraciclinas podem reduzir a necessidade de insulina e também alterar os níveis sanguíneos de lítio.[33] Os níveis séricos da digoxina podem aumentar em 10% dos pacientes, e os níveis séricos das tetraciclinas podem ser reduzidos pelo aumento da metabolização hepática induzida por barbituratos, carbamazepina e hidantoínas.[33] A adição das tetraciclinas aos anticoagulantes cumarínicos (p. ex., varfarina) pode aumentar em muito o efeito do anticoagulante sobre o INR, levando a importantes episódios de sangramento. Esse efeito é parcialmente devido ao efeito inibitório das tetraciclinas sobre a flora intestinal produtora de vitamina K (Cap. 31).

Contraindicações

As tetraciclinas são contraindicadas para crianças com idade inferior a 8 anos, em casos de alergia, durante a gestação, durante a lactação e em indivíduos com sensibilidade a sulfito.

Glicilciclinas

As glicilciclinas são compostos sintéticos derivados da minociclina que podem ser eficazes sobre algumas bactérias resistentes às tetraciclinas e *S. pneumoniae* resistentes a macrolídeos e penicilina; o *S. pneumoniae* possui MIC mais baixa para os macrolídeos e penicilinas que para tetraciclina, minociclina e doxiciclina.[43] O gene de resistência para as glicilciclinas é transportado pelo mesmo

transposon que o gene de resistência para macrolídeos e tetraciclinas, fazendo com que o uso das glicilciclinas seja potencialmente limitado. A tigilciclina é uma glicilciclina que atualmente está sendo submetida a testes clínicos.

Fluorquinolonas

As fluorquinolonas foram introduzidas na década de 1980 e são derivadas do ácido nalidíxico, com uma fluorina no carbono 6, que é um subproduto da cloroquina (Fig. 39-10). O ácido nalidíxico (uma quinolona) foi descoberto na década de 1960 e ainda encontra-se disponível, porém possui as propriedades indesejadas de estimulação do SNC, rápido desenvolvimento de resistência microbiana, farmacocinética inferior e condrotoxicidade (lesões à cartilagem). Os termos *fluorquinolona* e *quinolona* são frequentemente utilizados alternadamente; entretanto, isso é tecnicamente incorreto, pois ácido nalidíxico, ácido oxolínico e cinoxacina são as únicas verdadeiras quinolonas (desprovidas da substituição da fluorina).

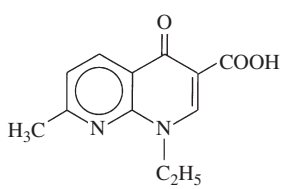
As fluorquinolonas e as quinolonas são atualmente classificadas, de maneira semelhante às cefalosporinas, em primeira, segunda, terceira e quarta gerações, dependendo da época de sua introdução na medicina e do seu espectro menor de atividade antibacteriana (Quadros 39-9 e 39-10).[6,71,108] A primeira fluorquinolona (norfloxacina) foi sintetizada em 1978, como um derivado 6-fluorinado do ácido nalidíxico, com um anel de piperazina na posição 7. A ciprofloxacina foi sintetizada em 1981 e comercializada em 1986. Fluorquinolonas mais recentes apresentam melhor atividade sobre *S. pneumoniae*, *S. aureus*, cocos gram-positivos, anaeróbios, *P. aeruginosa* e inúmeros outros microrganismos (Tabela 39-4).[6,18,108] Novos agentes potenciais incluem as 2-piridonas e desfluorquinolonas.

Mecanismo de ação e espectro antibacteriano

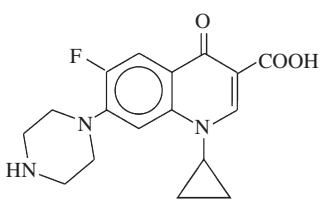
A DNA girase e a topoisomerase são enzimas envolvidas em processos cruciais da replicação, transcrição e recombinação do DNA. A DNA girase possui duas subunidades (A e B) reguladas por dois genes (*gyr*A e *gyr*B), com a topoisomerase IV codificada pelos genes *par*C e *par*E. Ambas as enzimas são responsáveis pela forma superenovelada do DNA, formando a dupla fita de DNA e mantendo o DNA fisiologicamente estável e em seu estado biologicamente ativo. A topoisomerase IV corta a fita dupla de DNA e sela o DNA cortado, enquanto a DNA girase guia a passagem do DNA pelo interior do complexo enzimático. Ambas as enzimas são responsáveis pela superenovelação do DNA, permitindo que este caiba dentro da célula bacteriana. As fluorquinolonas estabilizam o complexo enzimático após a quebra da fita e antes da sua liberação, impedindo a superenovelação do DNA.

As fluorquinolonas são antibióticos de amplo espectro de ação, que foram inicialmente recebidas com grande entusiasmo, pois eram eficazes por via oral sobre alguns dos mais patogênicos microrganismos nosocomiais: *S. aureus*, *P. aeruginosa* e *S. pneumoniae*. Assim como todos os antibióticos eficazes por via oral, as fluorquinolonas eram amplamente utilizadas na comunidade, frequentemente para infecções para as quais agentes mais antigos ainda eram eficazes. Esse excesso de uso levou à disseminação da resistência a esses agentes e, ultimamente, à corrida para a produção de novas fluorquinolonas, que em muitos casos são apenas apenas discretamente melhores.

As fluorquinolonas são mais ativas sobre cocos e bacilos aeróbios, incluindo Enterobacteriaceae, *H. influenzae*, *N. gonorrhoeae*,



Ácido nalidíxico



Ciprofloxacina

FIGURA **39-10** Fórmulas estruturais do ácido nalidíxico, antibiótico quinolônico, e ciprofloxacina, derivado fluorquinolônico.

QUADRO **39-9**

Classificação em Relação à Geração das Principais Fluorquinolonas/Quinolonas

Primeira Geração*
Cinoxacina
Ácido nalidíxico

Segunda Geração
Ciprofloxacina (Cipro)
Lomefloxacina (Maxaquin)
Levofloxacina (Levaquin)
Norfloxacina (Floxacin)
Ofloxacina

Terceira Geração
Maxifloxacina
Esparfloxacina

Quarta Geração
Clinafloxacina
Gemifloxacina

Adaptado de Andriole VT: The future of the quinolones. *Drugs* 58(Suppl 2):1-5, 1999; Naber KG, Adam D: Classification of fluoroquinolones, *Int J Antimicrob Agents* 10:255-257, 1998; Walker RC: The fluoroquinolones, *Mayo Clin Proc* 74:1030-1037, 1999.
*Quinolonas.

QUADRO **39-10**

Classificação das Fluorquinolonas Baseando-se em seu Espectro Antimicrobiano

Grupo I (Infecções do Trato Urinário)
Norfloxacina (Floxacin)

Grupo II (Amplo Espectro)
Ciprofloxacina (Cipro)
Levofloxacina (Levaquin)
Lomefloxacina (Maxaquin)
Ofloxacina

Grupo III (Atividade Maior sobre Gram-Positivos)
Gemifloxacina
Esparfloxacina

Grupo IV (Maior Atividade sobre Gram-Positivos/ Atividade Antianaeróbicos)
Moxifloxacina

Adaptado de Naber KG, Adam D: Classification of fluoroquinolones, *Int J Antimicrob Agents* 10:255-257, 1998.

Neisseria meningitidis, M. catarrhalis e *P. aeruginosa*. As fluorquinolonas podem ser classificadas de acordo com seu espectro antibacteriano com considerável sobreposição (Quadro 39-10).[71] O Medical Letter lista as fluorquinolonas como fármacos de escolha para o tratamento de infecções causadas por *S. pneumoniae* resistentes à penicilina, *N. gonorrhoeae, B. anthracis, Salmonella typhi*, outras espécies de *Salmonella*, *Shigella*, *B. henselae, L. pneumophila*, *P. aeruginosa* (infecção do trato urinário) e *R. equi*, e como fármaco alternativo para o tratamento de miríades de infecções (Quadro 39-11; Tabela 39-4).[18]

As MICs *in vitro* para os microrganismos sensíveis variam entre 0,008 e 1 μg/mL; a concentração máxima sanguínea varia entre 1,1 e 5,7 μg/mL.[33] Os MSSA podem apresentar MICs que variam entre 0,06 e 0,25 μg/mL, porém o MRSA e o *S. aureus* resistentes à ciprofloxacina apresentam MICs entre 1 e 4 μg/mL e de 8 a 18 μg/mL para algumas fluorquinolonas.

As MICs para as fluorquinolonas sobre os VGS variam entre 0,12 e 8 μg/mL, enquanto as MICs para diferentes fluorquinolonas sobre patógenos anaeróbios orais variam entre 0,25 e 128 μg/mL. A moxifloxacina, a gatifloxacina e a trovafloxacina apresentam a melhor atividade sobre microrganismos anaeróbios, porém o efeito é altamente variável dependendo da espécie.

QUADRO **39-11**

Fluorquinolonas como Fármacos de Escolha ou Agentes Alternativos para Diferentes Infecções

FÁRMACOS DE ESCOLHA	AGENTES ALTERNATIVOS
Bacillus anthracis	*Acinetobacter*
Campylobacter jejuni	*Aeromonas*
Legionella pneumophila	*Colymmatobacterium granulomatis*
Resistentes à penicilina *Streptococcus pneumoniae*	*Capnocytophaga canimorsus*
Pseudomonas aeruginosa (trato urinário)	*Chlamydophila (Chlamydia) pneumoniae*
Salmonella typhi e outras *Salmonella*	*Chlamydophila (Chlamydia) trachomatis*
Shigella	*Citrobacter freundii*
Moraxella catarrhalis	*Enterobacter*
	Enterococcus (trato urinário)
	Erysipelothrix rhusiopathiae
	Escherichia coli
	Haemophylus ducreyi
	Haemophylus influenzae (trato respiratório)
	Klebsiella pneumoniae
	MRSA
	Mycoplasma pneumoniae
	Mycobacterium tuberculosis
	Neisseria meningitidis
	Proteus (produtores de indol)
	Proteus mirabilis
	P. aeruginosa (não do trato urinário)
	Rickettsiae
	Serratia marcescens
	Sterotrophomonas maltophilia
	Vibrio cholerae

Obtido de Choice of antibacterial drugs, *Med Lett Drugs Ther* 5:33-50, 2007.
MRSA, Staphylococcus aureus resistente à meticilina.

Resistência bacteriana

Três mecanismos são responsáveis pela resistência microbiana às fluorquinolonas: mutações na DNA girase e na topoisomerase IV, bombas de efluxo de fármacos e redução da permeabilidade da membrana externa.[6,108] As alterações-alvo são realizadas por meio de mutações puntuais na DNA girase (*gyr*A) e na topoisomerase IV (*par*C). Resistência significativa, e às vezes extensa, foi detectada em *N. gonorrhoeae, Salmonella, Shigella, E. coli, C. jejuni* e muitos anaeróbios gram-negativos. Os microrganismos que apresentam mecanismos de efluxo incluem os VGS, *Enterococcus, S. pneumoniae,* Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa* e *B. fragilis*.

Absorção, destino e eliminação

As fluorquinolonas são bem absorvidas por via oral com biodisponibilidade de 70% a 90% para a ciprofloxacina e a levofloxacina.[33] A presença de alimentos geralmente atrasa a concentração máxima da ciprofloxacina e da levofloxacina, mas não possui efeitos sobre a gatifloxacina e a moxifloxacina. A porcentagem eliminada pelos rins varia de 27% a 73%, e a taxa de ligação a proteínas varia entre 15% e 35%.[33] A meia-vida das fluorquinolonas é variável – aproximadamente de 4 horas para a ciprofloxacina e a norfloxacina; 7 a 8 horas para a gatifloxacina, a lomefloxacina e a esparfloxacina; e 9 a 12 horas para a moxifloxacina e a trovafloxacina.[33] As melhorias farmacocinéticas incluem meia-vida maior, permitindo a administração de somente uma dose por dia e maiores volumes de distribuição, melhorando a penetração nos tecidos. O efeito pós-antibiótico das fluorquinolonas varia de 1 a 4 horas.

Usos terapêuticos gerais

As fluorquinolonas são utilizadas para o tratamento de infecções urinárias e diarreia bacteriana (p. ex., diarreia do viajante) devido a sua atividade sobre muitos microrganismos responsáveis pelo quadro (Tabela 39-4). Como a farmacocinética das fluorquinolonas é variável, em relação ao seu espectro, algumas, porém não todas, são empregadas no tratamento de infecções no trato respiratório superior e inferior, em infecções causadas por *P. aeruginosa*, doenças genitais causadas por gonococos e por *Chlamydia*, na doença dos legionários e na tuberculose.

Usos terapêuticos na Odontologia

As fluorquinolonas não são indicadas para muitas infecções orofaciais agudas a menos que direcionadas por testes de cultura e sensibilidade. Fármacos com melhor espectro antimicrobiano estão prontamente disponíveis. Elas apresentam atividade dose-dependente que não está escrita na bula das embalagens comercializadas, e não são previsivelmente sinérgicas com β-lactâmicos e aminoglicosídeos (podem ser aditivas ou indiferentes). A ciprofloxacina pode ser útil para o tratamento de periodontite agressiva associada a Enterobacteriaceae, como mostrado por testes de cultura e sensibilidade.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos associados às fluorquinolonas ocorrem no trato gastrintestinal, SNC, pele e cartilagem.[33] Os sistemas menos comumente envolvidos são o cardiovascular, o hepático e o renal. A incidência de cada um desses efeitos adversos pode variar entre diferentes fármacos devido às substituições químicas no anel quinolônico.

Os efeitos adversos no trato gastrintestinal incluem náusea e êmese, dispepsia e azia, e dor abdominal.[33] A utilização maciça de fluorquinolonas foi associada à colite pseudomembranosa e diarreia devida à superpopulação de *C. difficile*.[78] Esses antibióticos tornaram-se o principal fator de risco dessa doença associado a uma cepa mais virulenta de *C. difficile*.[113] O efeito sobre o SNC inclui leve neuropatia (cefaleia, tontura, mal-estar, cansaço e pesadelos), possivelmente causados pela inibição do ácido γ-aminobutírico central ou atividade sobre receptor de *N*-metil-D-aspartato. A toxicidade dermatológica inclui exantema, prurido, dermatite esfoliativa, síndrome de Stevens-Johnson e fototoxicidade, provavelmente causada pela ativação do oxigênio reativo das fluorquinolonas por doses regulares de luz ultravioleta na pele. Reações anafiláticas e anafilactoides ocorrem em taxa de 0,46 a 1,23 a cada

100.000 exposições ao fármaco, com o surgimento dos sintomas após 3 a 30 minutos da administração do fármaco.

A condrotoxicidade inclui artralgia, dor nas articulações, tendinite e ruptura do tendão (principalmente do tendão do calcâneo – tendão de Aquiles). Em um estudo mais recente de 42 casos de tendinite e ruptura de tendão, a maioria dos indivíduos estava utilizando doses habituais, com média de 6 dias (variável de 1 a 510 dias), até o surgimento dos sinais e sintomas (dor, edema, disfunção, eritema, calor), tendo 93% ocorrido dentro de 30 dias do início da administração do fármaco.[104] Essas alterações ocorreram prevalentemente em homens; pacientes com média de idade de 68 anos; e pacientes em terapia concomitante com corticosteroides, com diabetes *mellitus*, falência renal, outras alterações musculoesqueléticas ou envolvimento com atividades esportivas.[104] Em geral, a tendinite se resolve com a interrupção do fármaco. Em animais tratados com fluorquinolonas, ocorreram alterações em todas as articulações cartilaginosas imaturas (placa epifisária de crescimento), possivelmente devido à quelação do íon Mg^{++}.[33] Esses agentes não são aprovados para utilização em crianças com idade inferior a 18 anos, exceto a ciprofloxacina.[104]

Outros possíveis efeitos adversos incluem a indução do prolongamento do intervalo QT (*torsades de pointes*), aumento transitório das enzimas hepáticas e cristalúria renal. Devido ao fato de esses antibióticos afetarem o DNA, foram investigados em relação a seus efeitos teratogênicos. *In vitro*, com doses extremamente altas, de 100 a 750 μg/mL por período de 24 horas, as fluorquinolonas induziram genotoxicidade no teste de aberração cromossômica; entretanto, estudo clínico com 200 mulheres que foram expostas à ciprofloxacina e norfloxacina durante a gestação não mostrou aumento no número de casos de má formação congênita ou defeitos musculoesqueléticos.[64]

Na Europa, relatórios anedóticos citaram a associação entre as fluorquinolonas e o comportamento suicida, porém um estudo de indivíduos que receberam fármacos durante período de 31 a 180 dias não detectou aumento do comportamento suicida.[48] No entanto, dois casos de exacerbação de miastenia grave foram reportados.

Interações medicamentosas

Uma importante interação medicamentosa com as fluorquinolonas é o potencial aumento da toxicidade ao SNC com o uso concomitante de AINEs e metilxantinas.[33] A combinação da esparfloxacina, gatifloxacina e moxifloxacina com agentes antidepressivos tricíclicos, eritromicina, fenotiazinas e agentes antiarrítmicos (quinidina, procainamida, disopiramida) pode aumentar o risco de *torsades de pointes*.[33] As fluorquinolonas podem reduzir a depuração hepática da varfarina e procainamida e aumentar a toxicidade da ciclosporina.[33] A cimetidina pode aumentar os níveis sanguíneos das fluorquinolonas, e os antiácidos e sucralfato podem reduzir a absorção gástrica das fluorquinolonas. As fluorquinolonas podem induzir resultados falso-positivos para a busca de opioides na urina quando feito por técnicas de imunoensaio.

Contraindicações

A ciprofloxacina deve ser utilizada com cautela durante a gestação e em crianças. No caso de crianças com idade inferior a 18 anos, outras fluorquinolonas são contraindicadas.[33] Pode ocorrer fototoxicidade em áreas da pele expostas à luz do sol, e os filtros solares nem sempre são eficazes.[33]

Aminoglicosídeos

A era dos aminoglicosídeos começou em 1943 com o isolamento da estreptomicina por Waksman e o subsequente desenvolvimento da canamicina (1957), da gentamicina (1963), da tobramicina (1968), da amicacina (1972) e da netilmicina (1975). Os aminoglicosídeos são aminoaçúcares associados a um núcleo de hexose através de ligações peptídicas.

Química

A estreptomicina é produzida pelo *Streptomyces griseus*. Os outros aminoglicosídeos são produzidos por diferentes espécies de *Streptomyces* e *Micromonospora* ou, como no caso da amicacina e netilmicina, são derivados semissintéticos de aminoglicosídeos de produção natural. Como o nome indica, esses agentes consistem em uma base amina, altamente polar, ligada através de pontes glicosídicas a um ou mais açúcares. A estreptomicina é composta por três elementos: a estreptidina (a base amino) e dois grupamentos de açúcares, estreptose e N-metil-glicosamina (Fig. 39-11).

Mecanismo de ação e espectro antibacteriano

Os aminoglicosídeos ligam-se, de maneira irreversível, ao ribossomo 30S para interferir na leitura do código genético microbiano e inibir a síntese de proteínas. Geralmente, os aminoglicosídeos são bactericidas, e, em muitos casos, sua eficácia pode ser potenciada pelo uso concomitante de β-lactâmicos e glicopeptídeos inibidores da síntese da parede celular.

A atividade dos aminoglicosídeos é direcionada principalmente para bacilos gram-negativos e micobactérias. O espectro de ação inclui Enterobacteriaceae e *P. aeruginosa*. Existem algumas diferenças entre os aminoglicosídeos em relação à sua eficácia sobre microrganismos específicos: a amicacina para bacilos gram-negativos resistentes à gentamicina; gentamicina e doxiciclina para brucelose; gentamicina e penicilinas para endocardite infecciosa causada por *Campylobacter*; tobramicina para *Acinetobacter* e *P. aeruginosa* e estreptomicina para tularemia e peste. A maioria das Enterobacteriaceae permanece sensível aos aminoglicosídeos.

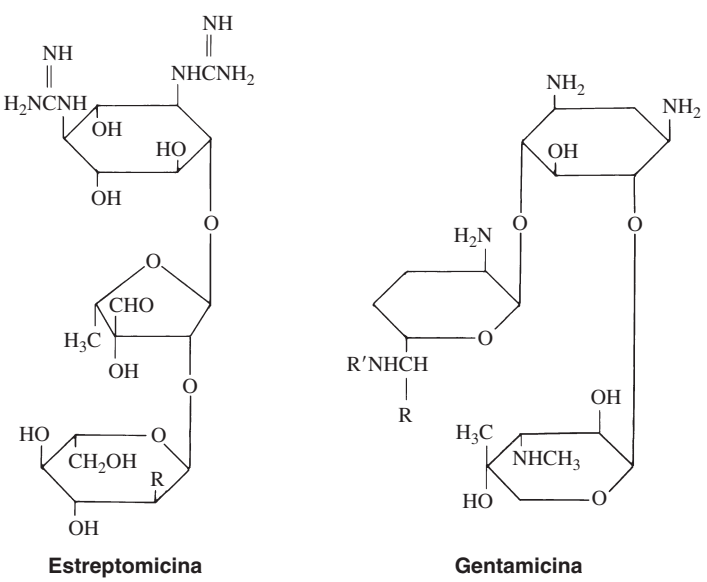


FIGURA **39-11** Fórmulas estruturais da estreptomicina e da gentamicina. O R no caso das estreptomicinas é CN_3NH. As preparações comerciais de gentamicina contêm três gentamicinas extremamente relacionadas: C_1 (R = CH_3, R´ = CH_3), C_{1a} (R = H, R´ = H), e C_2 (R = CH_3, R´ = H).

Resistência significativa ocorreu em enterococos.[29] A gentamicina é o aminoglicosídeo mais comumente usado, geralmente agindo de maneira sinérgica com ampicilina, penicilina G, ceftriaxona, vancomicina e rifampicina.[29] Algumas das indicações originais para os aminoglicosídeos foram substituídas por terapias mais seguras e com maior espetro, associando os β-lactâmicos às fluorquinolonas.[29]

Resistência bacteriana

Atualmente, existem três mecanismos de resistência aos aminoglicosídeos: mutações ribossomais (menor afinidade pelo ribossomo 30S), redução do transporte intracelular (principalmente em estafilococos e pseudomonas) e, o mais comum, enzimas modificadoras dos aminoglicosídeos codificadas por plasmídeos (aciltransferases, adeniltransferases e fosfotransferases).

Absorção, destino e eliminação

Os aminoglicosídeos são pouco absorvidos por via oral e não penetram bem nas células no SNC, secreções de brônquios ou certas células microbianas (p. ex., *Ricketsia*, *Chlamydia*), porém são intracelularmente eficazes para o tratamento de tuberculose, peste, brucelose e tularemia. Os aminoglicosídeos são antibióticos dose-dependentes clássicos, comumente administrados em altas doses parenterais repetidas após as concentrações sanguíneas terem diminuído para níveis mais baixos (mensurações máxima e contínuas). A administração de doses únicas diárias vem se tornando mais comum, dada a vantagem do longo tempo de efeito dos aminoglicosídeos, reduzindo o custo e diminuindo a toxicidade renal. A meia-vida normal de eliminação pode ser estendida para 24 e até 100 horas no caso de doenças renais terminais.[33] Os aminoglicosídeos são eliminados principalmente através da filtração glomerular.

Usos terapêuticos gerais

Os aminoglicosídeos parenterais atualmente disponíveis incluem amicacina, gentamicina, canamicina, netilmicina, estreptomicina e tobramicina. A canamicina e a neomicina estão disponíveis para uso oral sobre infecções gastrintestinais. Os aminoglicosídeos são indicados principalmente para o tratamento de infecções causadas por bactérias gram-negativas aeróbias, incluindo *P. aeruginosa*, *Serratia*, *Klebsiella*, *Enterobacter* e *Proteus*. Geralmente, os aminoglicosídeos são combinados com a penicilina ou cefalosporina para o tratamento de diferentes infecções (Tabela 39-4). Posteriormente, será descrito seu uso para o tratamento da tuberculose.

Usos terapêuticos na odontologia

Os aminoglicosídeos não apresentam utilidade para o tratamento de infecções orofaciais, a menos que indicados através de testes de cultura e sensibilidade aos antimicrobianos.

Efeitos adversos

Os principais efeitos adversos dos aminoglicosídeos são toxicidade renal e ototoxicidade auditória e vestibular.[29] A nefrotoxicidade é causada pela inibição de uma fosfolipase lipossomal intracelular nos túbulos proximais renais, resultando no acúmulo de aminoglicosídeos e subsequente redução da filtração glomerular, redução do transporte de água e Na^+, redução da respiração mitocondrial e redução da síntese de proteínas renais, resultando em necrose renal.[29] A incidência de algum grau de nefrotoxicidade pode ser de 10% a 20%.

O principal alvo para a toxicidade dos aminoglicosídeos são as células capilares da orelha interna; a perda inicial das células capilares externas eventualmente causa danos às células ciliares da cóclea na orelha interna (tipo II).[29] Maiores danos podem ocorrer ao epitélio sensorial coclear e nas células do gânglio espiral, necessárias para implante coclear. Danos às células ciliares vestibulares (tipo I) ocorrem no ápice da mácula e, geralmente, antes dos danos às células ciliares da cóclea.[37] Os sinais e sintomas iniciais são perda da audição nas frequências mais altas, que aumenta com a dose, duração e exposição ao som.[37] A incidência de dano coclear pode ser de 15%. Outras reações adversas associadas aos aminoglicosídeos incluem bloqueio neuromuscular do tipo curare, discrasia sanguínea rara, cefaleia, tontura, urticária e neuropatia e periférica.

Interações medicamentosas

A nefrotoxicidade dos aminoglicosídeos é aumentada pela vancomicina, cefalosporinas e metoxiflurano. Os diuréticos de alça aumentam a toxicidade auditiva.

Vancomicina

A vancomicina, o mais importante antibiótico glicopeptídeo, foi originalmente isolada em Bornéu, no ano de 1956, a partir do *Streptomyces orientalis*, e foi introduzida na medicina em 1958. Outros glicopeptídeos incluem a teicoplanina e a daptomicina. Os glicopeptídeos são cadeias peptídicas com sete membros com dois açúcares, a vancosamina e a glicose. A vancomicina é pouco absorvida pelo trato gastrintestinal e causa intensa dor quando administrada por via intramuscular. É administrada por via intravenosa para o tratamento de infecções sistêmicas ou por via oral para o tratamento de colite pseudomembranosa. Sua meia-vida de eliminação é de 6 horas e possui um efeito pós-antibiótico de 1,5 a 3 horas.

Mecanismo de ação de espectro antibacteriano

A vancomicina inibe a síntese da parede celular das bactérias gram-negativas complexando-se com a porção D-alanil-D-alanina da unidade precursora dos peptídeos para inibir a reação da transglicosilase na síntese da peptídeoglicana.[109] Essa inibição ocorre na segunda etapa da síntese da parede celular bacteriana, antes da ação das penicilinas na terceira etapa. A vancomicina também pode afetar a permeabilidade da membrana citoplasmática e síntese de RNA e, assim como os β-lactâmicos, necessita da replicação celular ativa. Devido a seu grande tamanho molecular, a vancomicina não atravessa a membrana externa das bactérias gram-negativas.

A atividade da vancomicina é quase exclusivamente sobre espécies gram-positivas aeróbias e anaeróbias, incluindo estafilococos, estreptococos (*S. pneumoniae*, VGS estreptococos β-hemolíticos), *Corynebacterium*, *Peptostreptococcus*, *Enterococcus*, estreptococos nutricionalmente variáveis (*Abiotrophia*), *Bacillus*, *Listeria* e *Clostridium*.[109] Ocasionalmente, a *N. gonorrhoeae* mostra-se suscetível. A vancomicina é o fármaco de escolha para o tratamento de MRSA, CoNS resistentes à meticilina, *Corynebacterium jeikeium* e *S. pneumoniae* resistente a múltiplos antibióticos. Pode ser indicada também para o tratamento de infecções graves causadas por enterococos, e para pacientes que não toleram β-lactâmicos. O Medical Letter lista a vancomicina como fármaco de escolha para o tratamento de infecções causadas por MRSA, *S. pneumoniae* resistente à penicilina, MSSA, *S. epidermidis*, *B. cereus*, *B. subtilis*, *Corynebacterium* do grupo JK e *R. equi*, e como fármaco alternativo para endocardite causada por enterococos, VGS, estreptococos dos grupos A e B, *S. bovis*, *Peptostreptococcus* e *C. difficile*.[18]

Resistência bacteriana

A resistência à vancomicina é causada por alteração no terminal da peptideoglicana (D-ala-D-lac em vez de D-ala-D-ala), resultando na redução da ligação da vancomicina e falha ao inibir a síntese da parede celular.[15] A resistência em *S. aureus* vancomicina-intermediário e *S. aureus* glicopeptídeo-intermediário pode ser devida à produção de peptídeos anômalos ("falsos sítios de ligação") na parede celular, que se ligam à vancomicina e impedem sua ligação ao receptor ou, possivelmente, o aumento da peptideoglicana, resultando em paredes celulares mais espessas.[16] Uma forma de resistência é observada em *S. pneumoniae*, através de mutação única no sistema sensorial de resposta que controla a atividade da autolisina, necessária para a eliminação de certas bactérias.[75]

Usos terapêuticos gerais

A vancomicina é utilizada para o tratamento de infecções graves causadas por gram-positivos, tais como os estafilococos e *S. pneumoniae* resistentes à meticilina. Também é útil no caso de infecções causadas por estreptococos que não são resistentes à van-

comicina. É eficaz para o tratamento de enterocolite causada por C. *difficile*; entretanto, se possível, o metronidazol deve ser utilizado nesse caso, devido ao risco significativo de promover a resistência à vancomicina nos estreptococos. A vancomicina pode também ser útil para o tratamento de infecções causadas por VGS resistentes a múltiplos antibióticos.

Usos terapêuticos na Odontologia
Os glicopeptídeos não apresentam utilização no tratamento de infecções orofaciais agudas ou crônicas, a menos se indicado por testes de cultura e sensibilidade aos antimicrobianos.

Efeitos adversos
Os principais efeitos adversos associados à vancomicina incluem ototoxicidade transitória ou permanente, hipotensão, neutropenia reversível, toxicidade renal, exantema cutâneo e síndrome do homem vermelho (pescoço vermelho). A toxicidade auditiva da vancomicina é rara se os níveis máximos sanguíneos são mantidos abaixo de 40 a 50 μg/mL, porém pode ser exacerbada na combinação com aminoglicosídeos. A síndrome do homem vermelho é resultante da liberação direta de histamina dos mastócitos, que se manifesta com prurido, exantema eritematoso da cabeça, pescoço, face e tronco superior e hipotensão mimetizando choque anafilático.[109] Essa reação anafilactoide induzida por glicopeptídeos pode ocorrer na primeira exposição ao fármaco; sua natureza é taquifilática e pode ser significativamente reduzida pela infusão lenta da vancomicina por período de 1 hora e pré-medicação com fármacos anti-histamínicos.[109] Para reduzir o desenvolvimento de bactérias resistentes, o uso da vancomicina é contraindicado ou desencorajado para profilaxia de cirurgia de rotina.

Interações medicamentosas
A nefrotoxicidade ou ototoxicidade induzidas pela vancomicina é aumentada com o uso concomitante de aminoglicosídeos e bloqueadores musculares, como agentes do tipo curare.

Estreptograminas
A quinopristina-dalfopristina, mistura 30/70 das estreptograminas A e B, está aprovada para utilização intravenosa nos Estados Unidos.

Mecanismo de ação e espectro antibacteriano
A quinupristina e a dalfopristina ligam-se sequencialmente a diferentes sítios da subunidade 50S do ribossomo 70S para impedir que as cadeias peptídicas recém-sintetizadas se dissociem dos ribossomos, resultando na morte celular. A quinopristina-dalfopristina é utilizada para o tratamento de *E. faecium* resistentes à vancomicina que ameaçam a vida do paciente (*Enterococcus faecalis* é resistente), e infecções na pele ou na estrutura da pele causadas por *S. aureus* e *S. pyogenes*. O fármaco também está aprovado no Reino Unido para tratamento de pneumonia nosocomial. *In vitro*, a combinação é ativa sobre *E. faecium*, MRSA, MSSA, CoNS resistentes à meticilina, CoNS sensíveis à meticilina, *S. pneumoniae* sensíveis e resistentes à penicilina, *N. meningitidis, M. catarrhalis, L. pneumophila, M. pneumoniae e C. perfringens*. Seu espectro é parecido com o da vancomicina e linezolida.

Resistência bacteriana
A resistência microbiana ocorre através de três mecanismos: redução da ligação ao ribossoma através da metilação do resíduo de adenina, efluxo do fármaco e inativação enzimática. Essa resistência pertence ao tipo MLS_B, conferindo potencialmente resistência cruzada a todos esses antibióticos. O grupo das estreptograminas também contém a virginiamicina e a pristinamicina, que são utilizadas há anos por muitos países como promotores do crescimento animal, resultando em resistência microbiana nos humanos antes mesmo antes do emprego clínico dos mesmos. Atualmente, a resistência imediata foi detectada em *S. aureus* e *E. faecium*, com a detecção dos genes de resistência à vancomicina e às estreptograminas detectados no mesmo plasmídeo. A resistência ao *E. faecium* pode ocorrer durante a utilização do fármaco, e a quinopristina-dalfopristina seleciona para superinfecção por *E. faecalis*.

Usos terapêuticos gerais
A quinopristina-dalfopristina deve ser reservada para infecções causadas por *E. faecium*, estafilococos e alguns estreptococos encontrados principalmente em hospitais, que possam ameaçar a vida do paciente e sejam resistentes a múltiplos antibióticos.

Efeitos adversos
Os efeitos adversos associados às estreptograminas incluem possíveis artralgia e mialgia graves, aumento da bilirrubina conjugada no soro e inibição significativa do sistema microssomal hepático de metabolização de fármaco CYP3A4.

Interações medicamentosas
As estreptograminas diminuem o metabolismo hepático dos bloqueadores dos canais de Ca^{++}, de fármacos imunossupressores, corticosteroides, vários agentes anticâncer, inibidores da 3-hidroxi-3-metil glutaril coenzima A redutase (estatinas), inibidores de protease do HIV, quinidina, anti-histamínicos não sedativos, sildenafila, opioides e benzodiazepinas.

Oxazolidinonas
As oxazolidinonas (eperezolida, linezolida) foram sintetizadas em 1987, e a linezolida foi aprovada para uso nos Estados Unidos em 2000. A linezolida é o primeiro novo antibiótico totalmente sintético liberado em aproximadamente 40 anos.

Mecanismo de ação e espectro antibacteriano
A linezolida apresenta mecanismo de ação único através da ligação à subunidade 50S próxima da interface com a subunidade 30S para impedir a formação do complexo de iniciação necessário para a tradução bacteriana.[17,25,26] Esse mecanismo único pode possivelmente limitar a resistência cruzada com outros antibióticos.[26] A linezolida está aprovada nos Estados Unidos para o tratamento de *E. faecium* resistentes à vancomicina; pneumonia nosocomial e adquirida na comunidade, causada por *S. aureus* e *S. pneumoniae* sensíveis à penicilina; e infecções complicadas na pele ou em estruturas da pele causadas por MRSA, MSSA, CoNS resistentes à meticilina, *S. pyogenes* e *S. agalactiae*.[33]

A linezolida exibiu atividade bacteriostática *in vivo* e *in vitro* sobre VGS resistentes à penicilina, estreptococos β-hemolíticos, *Bacillus, Listeria, Corynebacterium, M. catarrhalis, P. multocida, B. fragilis* e micobactérias resistentes a antibióticos.[25] A linezolida possui pouca atividade clínica útil sobre Enterobacteriaceae, *Acinetobacter, P. aeruginosa* e a maioria das espécies de gram-negativas, com alguma atividade sobre micobactérias e clamídia.

Resistência bacteriana
A resistência microbiana à linezolida foi detectada em culturas isoladas de enterococos resistentes à vancomicina, *E. coli* e cepas laboratoriais de *S. aureus*. Relatórios mais recentes de isolados clínicos de *E. faecium* e *S. aureus* resistentes à linezolida são desconcertantes, pois o fármaco está no mercado há pouco tempo. O mecanismo de resistência parece ser uma mutação 62 576T no gene que codifica o domínio da alça central do RNAr 23S.[26]

Absorção, destino e eliminação
A linezolida, com biodisponibilidade oral de aproximadamente 100%, produz concentrações sanguíneas máximas em 1 a 2 horas e também pode ser administrada por via parenteral. Possui meia-vida de eliminação de 4,4 a 5,5 horas e efeito pós-antibiótico de 0,6 a 1,4 hora.[33]

Usos terapêuticos gerais
Atualmente, a linezolida é altamente eficaz sobre três dos cinco patógenos nosocomiais mais importantes – *S. aureus, S. pneumoniae* e *Enterococcus* – e deve ser reservada para microrganismos altamente resistentes a múltiplos antibióticos. A capacidade do *S. aureus* de mutação para o fenótipo resistente após apenas alguns meses de exposição ao fármaco é desconcertante. A linezolida não apresenta uso no tratamento das infecções orofaciais.

Efeitos adversos
Aproximadamente 2% a 3% dos pacientes que estão recebendo a linezolida experimentam náusea e êmese, diarreia, cefaleia, des-

coloração da língua, disgeusia, superinfecções por fungos ou, muito raramente, colite pseudomembranosa.[33] O efeito adverso mais grave é a mielossupressão (anemia, leucopenia, pancitopenia, trombocitopenia), que pode ocorrer em média em 2,4% dos pacientes. A linezolida necessita de testes de monitoração sanguíneos semanais. A segurança do fármaco não foi estabelecida após 28 dias de uso. É classificada pela FDA como fármaco de classe C.

Interações medicamentosas

A linezolida inibe a monoamino-oxidase por uma semana e deve ser utilizada com cautela com fármacos que liberam catecolaminas e alimentos contendo tiramina. A linezolida pode levar à síndrome da serotonina (confusão, tontura, agitação, hipertensão, taquicardia, sudorese, mioclonus, rigidez muscular, trismo, morte);[33] no entanto, a significância clínica do efeito desse fármaco não é conhecida.

Sulfonamidas

A era da terapia antibiótica efetiva e segura começou em 1932 com a descoberta de Domagk de que um corante (prontosil) protegia os animais de laboratório de infecções por estreptococos. Domagk, então, determinou que a porção antibacteriana ativa era a sulfonamida, que foi logo a seguir usada primeiramente nos Estados Unidos, em 1935. A trimetoprima foi introduzida em 1968 como agente sinérgico com a sulfonamida, e a combinação do sulfametoxazol e trimetoprima é a preparação de sulfonamidas mais comumente usada atualmente. A descoberta do prontosil por Domagk, juntamente com a descoberta das propriedades anestésicas do óxido nitroso por Wells, o trabalho com a penicilina do grupo de Oxford e a descoberta da vacinação por Jenner, pertence ao grupo das maiores descobertas médicas.

Química

Todas as sulfonamidas são derivadas da *p*-aminobenzeno sulfonamida (Fig. 39-12). Para possuir atividade antibacteriana, o enxofre deve estar diretamente ligado ao anel benzênico, e o grupamento *ρ*-amino (N_4) deve ser a principal amina *in vivo*. Substituições no grupamento amino (N_1) da porção sulfonamida conferem diferenças nas taxas de absorção e eliminação desses fármacos e, em determinado nível, em variações da atividade antibacteriana. As sulfonamidas são ácidos fracos com hidrossolubilidade limitada, especialmente em soluções de baixo pH. Essa propriedade pode apresentar problemas para a eliminação desses fármacos em urina de caráter ácido.

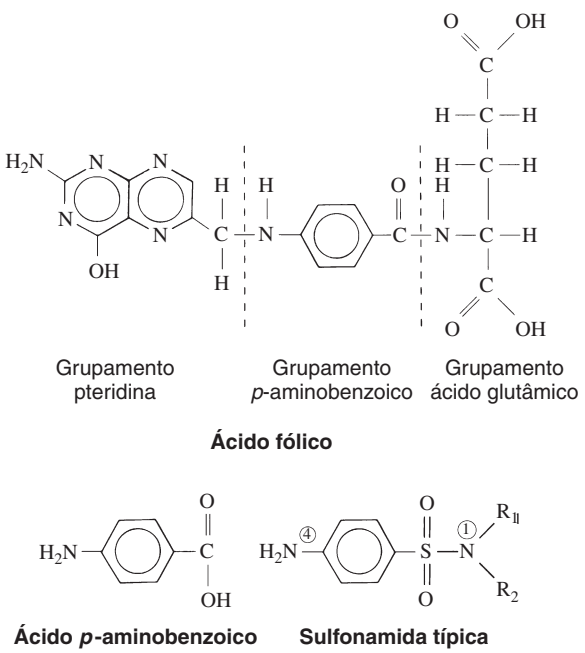


FIGURA **39-12** Fórmulas estruturais do ácido fólico, sulfonamida e ácido *p*-aminobenzoico.

Mecanismo de ação e espectro antibacteriano

As sulfonamidas e a trimetoprima interferem na síntese microbiana de ácido fólico necessária para a vida em alguns microrganismos. Os mamíferos adquirem ácido fólico da sua dieta. As sulfonamidas inibem competitivamente a incorporação do ácido para-aminobenzoico (PABA) ao ácido tetraidropteroico, pois as sulfas apresentam maior afinidade pela tetraidropterato sintetase que o PABA (Fig. 39-13). A trimetoprima inibe a diidrofolato redutase com afinidade de 50.000 a 100.000 vezes maior para a enzima bacteriana do que para a enzima humana; assim, ocorre bloqueio à conversão do ácido diidrofólico para ácido tetraidrofólico, resultando na redução da síntese de ácido fólico, purinas e DNA. As sulfonamidas e a trimetoprima inibem etapas sucessivas da síntese do ácido fólico e, eventualmente, de nucleotídeos e DNA bacterianos.

As sulfonamidas e a trimetoprima são indicadas principalmente para infecções respiratórias, urinárias e gastrintestinais.[18] O Medical Letter lista essa combinação de fármacos como terapia de escolha para infecções causadas por *Y. enterocolitica*, *Aeromonas*, *Bukholderia cepacia*, *S. maltophilia*, *Nocardia*, e, geralmente, para bronquite e infecções no trato respiratório superior, e como fármacos alternativos para alguns membros da família Enterobacteriaceae, *M. catarrhalis*, MRSA, *S. pneumoniae*, *Listeria monocytogenes*, *B. henselae*, *Brucella*, *L. pneumophila*, *V. cholerae*, *Yersinia pestis*, *M. marinum* e *P. pseudomallei*.[18] As espécies que apresentam resistência intrínseca ou que podem tornar-se altamente resistentes incluem os enterococos, *B. anthracis*, diferentes Enterobacteriaceae, *P. aeruginosa*, *S. pneumoniae* e *C. diphtheriae*.

Resistência bacteriana

A transferência da resistência microbiana às sulfonamidas e à trimetoprima ocorre através de três principais mecanismos: aumento das barreiras de permeabilidade celular e efluxo de proteínas, redução da sensibilidade ou alteração de enzimas-alvo (diidropteroato sintase e diidrofolato redutase) e a aquisição de novas enzimas-alvo. A resistência a trimetoprima/sulfametoxazol em *S. pneumoniae* ocorre através da substituição de um único aminoácido na diidrofolato redutase. A resistência cromossômica através de mutações no gene da diidropteroato sintase ocorre em *E. coli*, estafilococos, *P. carinii*, *Campylobacter*, *S. pneumoniae*, *S. pyogenes* e *N. meningitidis*.

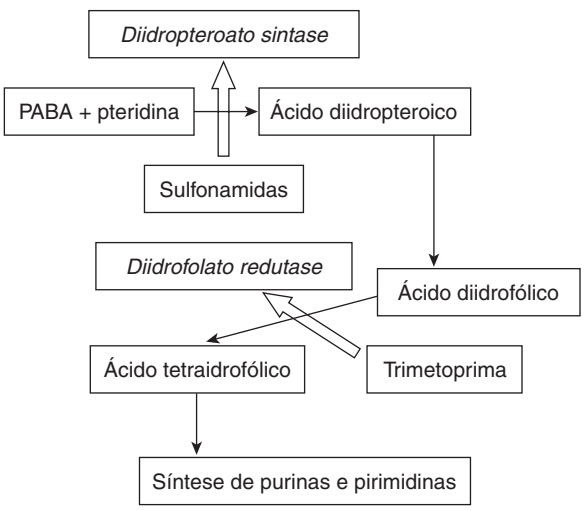


FIGURA **39-13** Sítios de inibição da síntese do ácido fólico pelas sulfonamidas e trimetoprima. Note o efeito dos dois fármacos nessa via comum e o efeito na síntese das purinas e pirimidinas. *PABA*, ácido *p*-aminobenzoico.

Apesar do intenso esforço para reduzir drasticamente a utilização da sulfonamida no Reino Unido, a taxa de resistência à *E. coli* não somente não declinou, mas aumentou.[30] Assim como atualmente é comum, os genes de resistência para a trimetoprima/sulfametoxazol são transportados em elementos de transposição juntamente com genes que conferem resistências a outros antibióticos, possivelmente necessitando da eliminação de todos do ambiente para que ocorra declínio da taxa de resistência.

Absorção, destino e eliminação

As sulfonamidas são classificadas como de curta ação, de média ação ou de ação prolongada. Os agentes de curta e média ação incluem o sulfisoxazol, o sulfametoxazol, o sulfametizol e a sulfadiazina. A sulfadoxina é um agente de ação prolongada com meia-vida de eliminação de 100 a 230 horas. (É utilizada em combinação com a pirimetamina para o tratamento de malária causada por *Plasmodium falciparum*.) Várias outras preparações de sulfonamidas incluem as preparações utilizadas topicamente para queimaduras (sulfadiazina de prata, mafenida), preparações vaginais, preparações oftálmicas (sulfacetamida) e fármacos para o tratamento de colite ulcerativa (salicilazossulfapiridina ou sulfassalazina) administrados oralmente para efeitos gastrintestinais locais. As sulfonamidas orais apresentam biodisponibilidade de 70% a 100% (exceto a sulfassalazina), com grande volume de distribuição e penetração no SNC. Os fármacos são metabolizados através da acetilação e conjugação no fígado, e eliminados por filtração glomerular.

Usos terapêuticos gerais

Os principais usos clínicos de uma sulfonamida isoladamente ou trimetoprima/sulfametoxazol são para tratamento de bronquite aguda, pneumonia adquirida na comunidade, pneumonia causada por *L. pneumophila* e *P. carinii*, infecções simples do trato urinário, infecções no trato geniturinário masculino, diarreia do viajante causada por *E. coli*, *Shigella*, *Nocardia asteroides*, toxoplasmose, malária (sulfadoxina em combinação com pirimetamina), profilaxia para *N. meningitidis*, tracoma, cancro, febre reumatoide e granulomatose de Wegener. Algumas sulfonamidas também são utilizadas em casos especiais, tais como em queimaduras e alguns casos oftálmicos, gastrintestinais e de alterações cutâneas (Tabela 39-8). Não existem indicações para as sulfonamidas e trimetoprima no tratamento de infecções orofaciais.

Efeitos adversos

Aproximadamente 8% dos indivíduos que estão recebendo sulfonamidas e trimetoprima apresentam alguma forma de efeito adverso, tal como náusea e êmese, discrasia sanguínea e cristalúria (preparações menos solúveis, como sulfadiazina, precipitada na urina), com 3% a 5% dos pacientes vivenciando alergias em qualquer de suas formas, desde exantema cutâneo e prurido até grandes erupções cutâneas (síndrome de Stevens-Johnson, necrólise epidérmica, dermatite esfoliativa, fotossensibilidade) e anafilaxia.[33] A síndrome de Stevens-Johnson apresenta maior possibilidade de ocorrência com as sulfonamidas de ação prolongada. Dos pacientes com AIDS, 70% apresentam alguma forma de exantema cutâneo e febre devido à administração da sulfonamida e trimetoprima.

Interações medicamentosas

A trimetoprima-sulfametoxazol aumenta a atividade clínica de anticoagulantes orais, tiopental, metotrexato, hidantoína, sulfonilureias e tolbutamida, e reduz a atividade da ciclosporina.[33] As sulfonamidas são deslocadas das proteínas plasmáticas pelo ácido acetilsalicílico, outros AINEs e a probenecida. O PABA (presente em alguns alimentos saudáveis) compete com o efeito das sulfonamidas.

Contraindicações

As contraindicações para o uso das sulfonamidas incluem alergia a elas e a outros fármacos a elas relacionados, tais como sulfonilureias e tiazida, diuréticos de alça e inibidores da anidrase carbônica. Alimentos saudáveis e possivelmente filtros solares contendo PABA são contraindicados, pois o PABA compete com a sulfonamida.

Cloranfenicol

O cloranfenicol é antibiótico de amplo espectro, isolado em 1949, do *Streptomyces venezuelae*. Possui ação bacteriostática, pois sua inibição da síntese de proteínas bacterianas ocorre através da ligação reversível ao componente da peptidil transferase na subunidade ribossomal 50S. O cloranfenicol é único entre os antibióticos de origem natural, pois contém um grupamento dinitrobenzeno, que é ligado à porção propanodiol ligada à cadeia lateral de dicloroacetamido. Sua estrutura é ilustrada na Figura 39-14. A resistência ocorre através de uma cloranfenicol acetiltransferase e pode ser mediada por plasmídeos ou cromossomos; essa enzima metaboliza o cloranfenicol à sua forma inativa.

O cloranfenicol pode ter atividade sobre grande variedade de microrganismos, incluindo bactérias gram-positivas e gram-negativas, espiroquetas, *Rickettsia*, *Mycoplasma* e *Chlamydia*. Os patógenos que são geralmente sensíveis ao cloranfenicol incluem *S. typhi*, outras espécies de Salmonella, *S. pneumoniae*, *H. influenzae* e *N. meningitidis*. A resistência aos enterococos é variável, e MRSA, CoNS resistentes à meticilina e *P. aeruginosa* são completamente

TABELA **39-8**

Classificação, pelo Uso, de Preparações Selecionadas de Sulfonamidas e Trimetoprima

USO	NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL
Infecções sistêmicas	Sulfadiazina	
	Sulfametoxazol*	
	Sulfisoxazol*	
	Eritromicina-sulfisoxazol	
	Trimetoprima*	
	Trimetoprima-sulfametoxazol*†	Bactrim
Infecções no trato urinário	Sulfametizol	
Dermatite herpetiforme	Sulfapiridina	
Uso local no trato gastrintestinal	Sulfassalazina	
Uso oftálmico	Sulfacetamida de sódio	
Acne	Sulfacetamida de sódio	
Uso tópico, queimaduras	Mafenida	
	Sulfadiazina de prata	

*Esses fármacos também são utilizados para o tratamento de infecções no trato urinário.
†Também utilizados no tratamento de pneumonia causada por *Pneumocystis jiroveci* (antigo *Pneumocystis carinii*) em pacientes com AIDS.

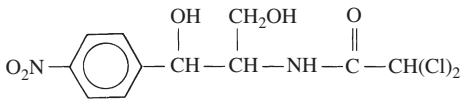


FIGURA **39-14** Fórmula estrutural do cloranfenicol.

resistentes ao cloranfenicol. Devido à sua tendência a induzir depressão da medula óssea e aplasia, o cloranfenicol não é o fármaco de escolha para nenhuma infecção, porém é um fármaco alternativo para o tratamento de infecções gastrintestinais por *Bacteroides, C. perfringens, P. mirabilis, Brucella, S. typhi*, outras espécies de *Salmonella, Francisella tularensis, Fusobacterium, H. influenzae, Pseudomonas mallei, P. pseudomalei, Y. pestis,* diferentes *Ehrlichia, Vibrio vulnificus* e doenças causadas por riquétsias (febre maculosa das Montanhas Rochosas, febre do carrapato, febre Q e tifo).[33]

Os efeitos adversos mais significativos associados ao cloranfenicol são depressão reversível e irreversível da medula óssea observada com uso tópico, oral e parenteral.[93] O tipo reversível está relacionado com a dose (> 4 g/dia) e possivelmente causado pela inibição da síntese de proteínas microbianas, resultando em anemia, leucopenia ou trombocitopenia. A aplasia "idiossincrática" da medula óssea não está relacionada à dose; pode ter início semanas ou meses após o término do tratamento; e manifesta-se na forma de anemia aplástica quase sempre fatal, cuja incidência parece estar entre 1 a cada 24.500 e 1 a cada 40.800 pacientes que estejam recebendo cloranfenicol por qualquer via de administração. A incidência é 13 vezes maior que a ocorrência aleatória de anemia aplástica espontânea na população geral. O uso tópico está associado a risco de 3 a cada 440.000 utilizações. A causa dessa anemia aplástica idiossincrática é desconhecida, porém ela pode ser devida a metabólitos hepáticos determinados geneticamente.

A "síndrome do bebê cinzento", associada ao cloranfenicol, é causada pela toxicidade resultante da incapacidade do fígado imaturo dos neonatos para metabolizar o fármaco por conjugação.[93] Os sinais e sintomas incluem desconforto abdominal, cianose, êmese, colapso circulatório e, possivelmente, óbito. Não existem indicações para a utilização do cloranfenicol no tratamento de infecções orofaciais. O fármaco raramente é utilizado devido aos seus graves efeitos adversos.

Bacteriófagos

Os bacteriófagos são vírus que invadem as células bacterianas e podem induzir lise através do desacoplamento do metabolismo microbiano.[96] Os bacteriófagos literalmente abrem buracos na membrana celular bacteriana e estão entre os seres mais ubíquos da Terra, encontrados em águas salgadas e frescas, solo, plantas, animais e humanos. Os bacteriófagos são compostos ou por RNA ou por DNA, com uma capa proteica, de formato esférico ou alongado, contendo menos de 10 a algumas centenas de genes.[61] Os bacteriófagos desenvolvem-se quando a transferência horizontal de material genético entre os microrganismos é comum.[61] O uso clínico dos bacteriófagos começou nas Primeira e Segunda Guerras Mundiais, quase exclusivamente na Alemanha, Rússia (Geórgia) e Europa Oriental (Polônia), obtendo 75% a 100% de cura de diferentes infecções causadas por estafilococos, pseudomonas, *Shigella, Salmonella, E. coli* e *K. pneumoniae*.[83]

As dificuldades com a terapia que utiliza bacteriófagos são a falta de provas clínicas da eficácia com estudos clínicos controlados, o potencial para o desenvolvimento de autoanticorpos sobre os bacteriófagos, que pode levar à redução da sua eficácia, desenvolvimento de resistência microbiana e desconhecimento da atividade sob patógenos intracelulares. Os méritos da terapia com bacteriófagos incluem especificidade elevada, porém não absoluta, para um único microrganismo patogênico, reduzindo em muito a possibilidade de ocorrerem superinfecções e desenvolvimento de resistência; é aparentemente segura, embora ainda não tenha sido estudada em testes clínicos; e facilidade de manipulação de novos agentes químicos para afetar os novo patógenos emergentes.[96]

As células microbianas podem sofrer mutação para resistir aos bacteriófagos ou nem mesmo reconhecerem esses seres.[61] Assim como nos peptídeos catiônicos, se os microrganismos desenvolverem mecanismos de resistência aos bacteriófagos, os humanos terão perdido outro mecanismo essencial de defesa do hospedeiro. O uso correto dos bacteriófagos necessita de identificação específica do patógeno microbiano, pois são específicos para cada espécie individual microbiana, fazendo com que seu uso seja limitado ou sem valor no tratamento de infecções polimicrobianas como a pneumonia e infecções orofaciais.

Antibióticos Tópicos

Bacitracina

A bacitracina é um antibiótico polipeptídico derivado do *B. subtilis* que atua bloqueando a formação da parede celular, interferindo na defosforilação do composto lipídico que transporta as peptidioglicanas até a parede celular bacteriana em crescimento.[102] O espectro antibacteriano da bacitracina é voltado para as bactérias gram-positivas e inclui estafilococos, estreptococos, *Corybenacterium* e *Clostridium*, com rara resistência observada nos estafilococos. A bacitracina geralmente é combinada com a neomicina e polimixina B em preparações tópicas de antibióticos que não necessitam de receita médica, porém as evidências de sua eficácia são limitadas.[102]

Neomicina

A neomicina é um aminoglicosídeo derivado do *Streptomyces fradiae* que se liga à subunidade ribossomal 30S para inativar a DNA polimerase bacteriana e causar erro na leitura do código genético, o que leva à produção de proteínas letais. A neomicina possui amplo espectro bacteriano sobre bactérias gram-positivas e gram-negativas, porém é pouco eficaz sobre estreptococos e *P. aeruginosa*.[102] É útil como antibiótico tópico no tratamento do coma hepático através da redução da quantidade de bactérias produtoras de nitrogênio no trato gastrintestinal.[102]

Polimixina B

A polimixina B foi isolada do *Bacillus polymyxa* e funciona como detergente catiônico que rompe a membrana da célula microbiana, causando vazamento dos constituintes celulares. Seu espectro de ação é voltado para as bactérias gram-negativas, sendo particularmente eficaz sobre *P. aeruginosa*. O fármaco não é utilizado por via parenteral, pois, geralmente, induz parestesia, ataxia e falar arrastado.

Mupirocina

A mupirocina possui estrutura química única composta de um ácido graxo curto ligado ao ácido mônico; inibe o RNA bacteriano e a síntese de proteínas ao ligar-se à isoleucil-tRNA sintetase, para impedir a incorporação da isoleucina na cadeia proteica da parede celular.[102] O espectro antimicrobiano da mupirocina inclui os estafilococos (MRSA, MSSA, CoNS resistentes à meticilina), *P. aeruginosa*, estreptococos, fungos, anaeróbios e Enterobacteriaceae.[102] Já foram detectados casos de resistência irreversível em *S. aureus* e CoNS, seja através de alterações no sítio de ligação da isoleucil-tRNA transferase ou por genes de resistência presentes em plasmídeos, *mvp*A, que cria uma isoleucil-tRNA sintetase modificada.[102] Os microrganismos que são inerentemente resistentes incluem os enterococos, *Corynebacterium* e *P. acnes*. O principal uso da mupirocina é em aplicação tópica no tratamento de infecções cutâneas, como impetigo, foliculite, queimaduras e úlceras de perna.[102] A mupirocina também é utilizada para reduzir ou eliminar o acúmulo nasal de estafilococos, especialmente MRSA.[102] Seu uso disseminado está associado a taxa de reinfecção de 11% a 63% devido ao desenvolvimento de resistência ou reinfecção em outras áreas do corpo.[102]

Retapamulina

A retapamulina pertence a um grupo de fármacos mais recentemente desenvolvidos denominado *pleuromutilinas*. O fármaco inibe a síntese de proteínas ao ligar-se à subunidade ribossomal 50S. A retapamulina inibe o *S. pyogenes* e o *S. aureus*, mesmo se forem resistentes à meticilina. Também apresenta atividade sobre algumas bactérias gram-negativas e muitos anaeróbios. É utilizada para o tratamento do impetigo.

Antissépticos Urinários

Nitrofurantoína

A nitrofurantoína é preparada em várias formas de suspensão e, assim como todos os antissépticos urinários, apresenta biodisponibilidade limitada, baixo volume de distribuição e altas taxas de eliminação pela urina. Seu mecanismo de ação é desconhecido, mas pode envolver a inibição da formação da parede celular ou síntese de DNA após sua ativação enzimática na célula bacteriana.[44] Seu espectro antibacteriano inclui *E. coli*, *Citrobacer, Staphylococcus saprophyticus, E. faecalis*, estreptococos do grupo B, *K. pneumoniae* e *Enterobacter*, com resistência inerente em *Proteus, Providencia, Morganella, Serratia, Acinetobacter* e *P. aeruginosa*. [33,34] Efeitos adversos ao fármaco incluem irritação intestinal grave (náusea e êmese, anorexia, cólicas), hepatite, pneumonite, neuropatia periférica e depressão da medula óssea.[33,111] A pneumonite pulmonar pode ser aguda, subaguda ou crônica, com incidência da forma aguda em 1 a cada 100.000 usuários.[44] A anemia hemolítica pode ocorrer em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase. A nitrofurantoína e os outros agentes mencionados subsequentemente são indicados para o tratamento de infecções simples no trato urinário e cistite.

Fosfomicina

A fosfomicina é um fármaco antibiótico bactericida de amplo espectro de ação que é convertida no sangue ao ácido fosfônico livre. Seu mecanismo de ação é a inativação da enolpiruvil transferase responsável pela condensação da uridina difosfato N-acetilglicosamina com o *p*-enolpiruvato, que é uma das etapas iniciais da síntese da parece celular bacteriana.[33] O espectro antimicrobiano da fosfomicina inclui *E. coli, E. faecalis, Citrobacter, Enterobacter, K. pneumoniae, P. mirabilis* e *S. marcescens*. Os efeitos adversos são discretos e incluem diarreia, vaginite, exantema e cefaleia. A utilização da fosfomicina geralmente é restrita a apenas uma dose devido à rápida resistência microbiana.[33]

Metenamina

A hidrólise da metenamina resulta na liberação de amônia e formaldeído como seus ingredientes ativos. O mecanismo de ação da metenamina é a desnaturação de proteínas e aminoácidos.[44] A metenamina possui amplo espectro de atividade sobre *E. coli*, estafilococos e enterococos, com resistência significativa encontrada em *E. aerogenes, P. vulgaris* e *P. aeruginosa*.[33] Os efeitos adversos ao fármaco incluem prurido, urticária, náusea e êmese, cólicas, cefaleia, tontura, proteinúria, hematúria e precipitação de cristais de urato na urina.[33]

Ácido nalidíxico

Em razão de sua alta taxa de resistência bacteriana e toxicidade para o SNC, atualmente essa quinolona é utilizada somente para o tratamento de infecções no trato urinário causadas por microrganismos gram-negativos, incluindo *K. pneumoniae, E. coli, P. mirabilis, P. vulgaris* e *Providencia*. A *P. aeruginosa* é resistente ao ácido nalidíxico. Seu mecanismo de ação é o mesmo das fluorquinolonas. Mais especificamente, leva à inibição da DNA girase e da topoisomerase IV. Os principais efeitos adversos são toxicidade para o SNC (tontura, fraqueza, cefaleia, papiledema e, raramente, convulsões e psicose), discrasia sanguínea, fotossensibilidade e anemia hemolítica em indivíduos com deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase.

Fármacos Utilizados para o Tratamento de Tuberculose

O sucesso no tratamento de pneumonia causada por *M. tuberculosis* somente se tornou possível com o advento de agentes quimioterápicos. Cepas multirresistentes de *M. tuberculosis* surgiram, principalmente, entre pacientes com HIV/AIDS. Devido ao rápido desenvolvimento de resistência microbiana em cepas de *M. tuberculosis*, sempre é empregada uma combinação de agentes para o tratamento da infecção. Os fármacos primários para o tratamento da tuberculose são isoniazida, rifampicina, pirazinamida, etambutol e estreptomicina. Para os casos atuais de infecções, ou em casos em que ocorre resistência microbiana, fármacos secundários estão disponíveis, como etionamida, cicloserina, amicacina, canamicina, capreomicina, ciprofloxacina, ofloxacina e ácido aminossalicílico. Esses agentes, geralmente, são menos eficientes e mais tóxicos do que os fármacos primários.

A terapia típica consiste em isoniazida, rifampicina e pirazinamida, por um período de 2 meses, seguida de isoniazida e rifampicina, por mais 4 meses, ou, alternativamente, isoniazida e rifampicina durante 9 meses.[18] Até que os resultados dos testes de sensibilidade indiquem o esquema de antibióticos, a terapia para tuberculose deve ser iniciada com quatro fármacos – isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol ou estreptomicina – durante 2 meses, seguidos de mais 4 meses de isoniazida e rifampicina.[18] Outras opções estão disponíveis na tuberculose resistente a múltiplos fármacos. As características fisiológicas da isoniazida, rifampicina, pirazinamida e etambutol estão descritas aqui. A estreptomicina, um antibiótico aminoglicosídico, foi previamente discutida.

Isoniazida

A isoniazida, cujo nome é derivado da sua designação química de hidrazida do ácido isonicotínico, é o fármaco mais importante para o tratamento e profilaxia da tuberculose. Entretanto, seu espectro de atividade é limitado ao *M. tuberculosis* e uma espécie atípica de bactéria, o *M. kansasii*.

A isoniazida inibe a síntese do ácido micólico, que é o único e necessário componente da parede celular das micobactérias. O fármaco é bactericida no caso de bacilos de tuberculose em crescimento ativo, mas não em microrganismos inativos. A resistência à isoniazida ocorre através da mutação espontânea no cromossomo bacteriano (em taxa de 1 a cada 106 divisões), resultado da falha bacteriana em absorver o fármaco, provavelmente devido a alguma alteração na síntese do ácido micólico. É esperado que em infecções mais bem estabelecidas surjam inúmeras bactérias resistentes. Não existe resistência cruzada entre a isoniazida e nenhum outro fármaco antituberculose, exceto a etionamida.

A isoniazida é bem absorvida após administração oral ou parenteral, porém por razões de conveniência e máximo efeito terapêutico, é preferível a via oral. O fármaco é bem distribuído por todos os fluidos do organismo, incluindo o material viscoso do foco infectado pelos microrganismos. A isoniazida é metabolizada principalmente no fígado e seus metabólitos são eliminados na urina. São observadas diferenças gerais entre as taxas de biodisponibilidade, porém esse fato parece ter pouco efeito sobre a eficiência da terapia. A meia-vida plasmática é prolongada em pacientes com disfunção hepática.

Um efeito adverso à isoniazida é a neurite periférica causada pelo aumento da eliminação de piridoxina induzida pela mesma. Esse efeito adverso é mais comum em indivíduos acetiladores lentos. Essa reação e outros sintomas da deficiência de piridoxina podem ser evitados através da administração profilática de vitamina B_6 (15 a 50 mg por dia). Outros efeitos adversos incluem reações alérgicas (febre, exantema, hepatite), necrose hepática fatal (raramente), xerostomia, distresse epigástrico, reações hematológicas e convulsões em paciente com predisposição para isso (embora a administração da isoniazida em pacientes que estão recebendo fenitoína não tenha mostrado problema, exceto pelo potencial de ocorrência de efeitos farmacocinéticos no metabolismo da fenitoína). Também foram relatados casos de hepatite não alérgica de alguma gravidade, e alguns estudos subsequentes mostraram que a incidência de lesão hepática aumenta com a idade e é maior em indivíduos que consomem álcool regularmente.

A isoniazida é um profilático eficaz contra a tuberculose e está aprovada como monoterapia de profilaxia. Também é o fármaco mais importante utilizado no tratamento da tuberculose por razões de eficácia, custo, conveniência de administração e segurança relativa.

Rifampicina

A rifampicina é um derivado semissintético de um dos grupos das rifamicinas, um grupo de antibióticos macrocíclicos produzidos pelo *Streptomyces mediterranei*. A rifampicina é eficaz sobre inúmeras bactérias gram-positivas e gram-negativas, além do *M. tuberculosis* e muitas outras espécies de *Mycobacterium*. Seu mecanismo

de ação envolve a inibição da RNA polimerase DNA-dependente. A RNA polimerase dos mamíferos não se liga ao fármaco, e a síntese de RNA na célula hospedeira permanece intacta. A resistência à rifampicina pode desenvolver-se rapidamente, frequentemente em uma única etapa, através da alteração da enzima-alvo.

Geralmente, a rifampicina é bem absorvida pelo trato gastrintestinal após administração oral. O fármaco é distribuído por todo o corpo e faz com que urina, saliva, suor, lágrimas, escarro e fezes fiquem de cor alaranjada. É secretada na bile, e há recirculação êntero-hepática, prolongando sua meia-vida. A eliminação ocorre através da desacetilação hepática e eliminação pela urina e fezes.

A rifampicina pode ser útil na profilaxia contra a tuberculose proveniente de pacientes com microrganismos resistentes à isoniazida. Esse fármaco mostrou-se eficaz em algumas doenças refratárias à terapia convencional, tendo a rifampicina em combinação opcional para o tratamento de *S. pneumoniae* e estafilococos resistentes à meticilina.

A incidência de efeitos adversos à rifampicina é baixa (4%), e o mais comum é a toxicidade hepática. Já foram relatados casos de alterações gastrintestinais, supressão da função dos linfócitos T, além de boca e língua doloridas. Diminuição da eficácia de anticoagulantes orais, contraceptivos orais, estrógenos e glicocorticoides também já foram observados com o uso concomitante da rifampicina, pois ela induz as enzimas hepáticas microssomais. Se o fármaco for utilizado esporadicamente, pode ocorrer desenvolvimento de sintomas do tipo gripe, algumas vezes levando à falência renal, síndrome hepatorrenal, hemólise e trombocitopenia. O fármaco deve ser administrado de acordo com o esquema prescrito. Devido ao fato de a rifampicina deixar os fluidos corporais com cor alaranjada, pode ocorrer coloração de lentes de contato gelatinosas.

Rifabutina

A rifabutina é quimicamente semelhante à rifampicina e atua por mecanismo similar. A rifabutina não é indutora tão potente das enzimas do citocromo P450 quanto a rifampicina e oferece a vantagem de não interagir com outros fármacos da forma que a rifampicina interage. É útil no tratamento de pacientes com HIV/AIDS, pois possui menor grau de interação com os inibidores de protease e inibidores da transcriptase reversa não nucleosídicos. Os efeitos adversos incluem uveíte e neutropenia, mas, por outro lado, são semelhantes aos causados pela rifampicina.

Rifapentina

A rifapentina é um tipo de rifampicina com ação prolongada com mecanismo de ação e efeitos adversos semelhantes aos da rifampicina. Pode ser utilizada duas vezes por semana para tratamento inicial e uma vez por semana durante a fase prolongada do tratamento.

Pirazinamida

A pirazinamida é análogo pirazínico da nicotinamida. Era amplamente utilizada na década de 1960, porém foi provado que é hepatotóxica nas doses usuais e foi relegada *status* secundário após o desenvolvimento da isoniazida e da rifampicina. Mais recentemente, a pirazinamida retornou, com doses mais baixas, como o terceiro agente antituberculose mais importante.

A pirazinamida é ativa sobre diferentes micobactérias, incluindo o *M. tuberculosis*. Parece funcionar como pró-fármaco, confiando na enzima bacteriana amidase para convertê-la em sua forma ativa de ácido pirazinoico. A resistência ao fármaco em infecções por *M. tuberculosis* está associada à perda da atividade da pirazinamidase. O mecanismo de ação da pirazinamida é a inibição da síntese do ácido micólico, mais provavelmente através da inibição da ácido graxo sintetase I.

A pirazinamida é bem absorvida após administração oral e é distribuída por todo o corpo. É metabolizada principalmente pelo fígado e é amplamente eliminada na urina. Embora o ácido pirazinoico seja um metabólito intermediário, ele pode ser inativo sobre micobactérias intracelulares, pois não consegue penetrar na célula.

A pirazinamida é administrada com outros fármacos antituberculose para reduzir o período de tratamento necessário para alcançar a cura em casos não complicados de tuberculose. A hepatotoxicidade é o efeito adverso mais comum, porém está sendo menos evidente com as doses mais baixas utilizadas atualmente. Outros efeitos tóxicos associados aos esquemas de tratamento atualmente utilizados são relativamente benignos e não são frequentes. Já foram relatados casos de alterações gastrintestinais,

ANTIBIÓTICOS ANTIBACTERIANOS*

Nome genérico	*Nome comercial*
Aminoglicosídeos	
Amicacina	
Gentamicina	
Canamicina	
Neomicina	
Netilmicina	
Paromomicina	
Estreptomicina	
Tobramicina	Tobrex colírio e pomada
Fármacos antituberculose (não incluídos em qualquer outro lugar dessa lista)	
Aminossalicilato de sódio	
Capreomicina	
Ciclosserina	
Etambutol	
Etionamida	
Isoniazida	
Pirazinamida	
Rifabutina	
Rifampicina	Rifaldin
Rifapentina	
Antibióticos tópicos	
Bacitracina	
Mupirocina	
Neomicina	
Polimixina B	
Retapamulina	
Bacitracin com neomicina e polimixina B	
Agentes diversos	
Choranfenicol	
Clofazimina	
Colismitemato	
Colistina	
Dapsona	
Daptomicina	
Fosfomicina	
Lincomicina	
Linezolida	
Metenamina	
Metronidazol	Flagyl
Nitrofurantoína	
Quinupristina-dalfopristina	
Espectinomicina	
Teitromicina	
Tigeciclina	
Troleandomicina	
Vancomicina	

*Os agentes que não estão presentes nesta tabela são citados em diferentes tabelas ao longo deste capítulo.

artralgias, febre e exantemas. A pirazinamida pode causar hiperuricemia, e o fármaco representa risco para pacientes com gota.

Etambutol

O etambutol é um agente sintético que inibe a arabinosil transferase, que é importante para a síntese da parede celular em micobactérias sensíveis. É ativo sobre a maioria das cepas de *M. tuberculosis* e *M. kasasii*. Outras espécies de *Mycobacterium* mostram sensibilidade variável, e outras bactérias não são afetadas pelo fármaco. O etambutol é tuberculostático, e ocorre o desenvolvimento de resistência, embora lenta, se utilizado sozinho.

O etambutol é administrado por via oral devido à sua boa absorção pelo trato gastrintestinal. Sua distribuição pelas diferentes cavidades do corpo é adequada. A principal via de eliminação do etambutol é através da secreção renal tubular e filtração glomerular, com o fármaco aparecendo na urina em grande parte como fármaco inalterado e com dois metabólitos. São necessários ajustes na dosagem no caso de pacientes com deficiência renal.

Os efeitos adversos ao etambutol não são frequentes, sendo o mais notável a neurite óptica, com sintomas de diminuição da acurácia visual e perda da capacidade de percepção da cor verde. Outros efeitos adversos incluem alterações gastrintestinais; neurite periférica; reações alérgicas, geralmente surgindo como exantemas cutâneos ou febre; e aumento da retenção de ácido úrico.

Fármacos de segunda escolha

Vários fármacos de segunda escolha são utilizados para o tratamento da tuberculose. Eles são úteis em casos de resistência aos fármacos de primeira escolha e incluem estreptomicina, etionamida, capreomicina, canamicina, amicacina, ácido aminossalicílico, cicloserina e membros seletos do grupo de fármacos das fluorquinolonas.

Fármacos Utilizados no Tratamento da Hanseníase

Embora a hanseníase raramente seja observada nos Estados Unidos, a Organização Mundial da Saúde estima que existam 12 milhões de casos ao redor do mundo. A hanseníase é doença bacteriana causada pelo bacilo *M. leprae*. São reconhecidos cinco tipos de hanseníases, variando desde lesões na pele na hanseníase tuberculoide até neuropatias e amputações espontâneas, ocorrendo na forma disseminada da doença. Os pacientes podem ser infectantes ou não infectantes, dependendo do tipo, duração e eficácia da terapia. Em geral, essa doença pode ser tratada com sucesso com fármacos. O tratamento pode durar de 2 a 4 anos, podendo estender-se ao longo da vida do paciente, dependendo da gravidade e tipo da doença.

A dapsona é o principal fármaco utilizado para o tratamento da hanseníase. Pertence a um grupo de fármacos denominados *sulfonas*, que são quimicamente ligados às sulfonamidas. A dapsona possui ação bacteriostática sobre o *M. leprae*, com mecanismo de ação semelhante ao das sulfonamidas. A dapsona é administrada por via oral. Outros fármacos habitualmente utilizados em combinação com a dapsona são a rifampicina e a clofazimina. Claritromicina, minociclina e a ofloxacina também podem apresentar algum benefício.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adriaenssen CF: Comparison of the efficacy, safety and tolerability of azithromycin and co-amoxiclav in the treatment of acute periapical abscesses. *J Int Med Res* 26:257-265, 1998.
2. Advice for travelers. *Med Lett Drugs Ther* 44:33-38, 2002.
3. Agarwal AK, Sethia A, Sethi D, et al: Risk of socioeconomic factors on deep neck abscesses: a prospective study of 120 patients. *Br J Oral Maxillofacial Surg* 45:553-555, 2007.
4. Alvarez-Elcoro S, Enzler MJ: The macrolides: erythromycin, clarithromycin, and azithromycin. *Mayo Clin Proc* 74:613-634, 1999.
5. Amsden GW: Tables of antimicrobial agent pharmacology. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 5, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone.
6. Andriole VT: The future of the quinolones. *Drugs* 58(Suppl 2):1-5, 1999.
7. Asbel LE, Levison ME: Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. *Infect Dis Clin North Am* 14:435-447, 2000.
8. Bandrowsky T, Vorono AA, Borris TJ, et al: Amoxicillin-related postextraction bleeding in an anticoagulated patient with tranexamic acid rinses. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 82:610-612, 1996.
9. Brook I: Microbiology and management of deep facial infections and Lemierre syndrome. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 65:117-120, 2003.
10. Buscolo-Rizzo P, Marchiori C, Montolli F, et al: Deep neck infections: a constant challenge. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 68:259-265, 2006.
11. Bush LM, Johnson CC: Ureidopenicillins and beta-lactam/beta-lactamase inhibitor combinations. *Infect Dis Clin North Am* 14:409-433, 2000.
12. Carey JC, Klebanoff MA, Hauth JC, et al: Metronidazole to prevent preterm delivery in pregnant women with asymptomatic bacterial vaginosis. *N Engl J Med* 342:534-540, 2000.
13. Cars O: Efficacy of beta-lactam antibiotics: integration of pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Diagn Microbiol Infect Dis* 27:29-33, 1997.
14. Catnach SM, Fairclough PD: Erythromycin and the gut. *Gut* 33:397-401, 1992.
15. Cetinkaya Y, Falk P, Mayhall CG: Vancomycin-resistant enterococci. *Clin Microbiol Rev* 13:686-707, 2000.
16. Chadwick PR, Wooster SL: Glycopeptide resistance in *Staphylococcus aureus*. *J Infect* 40:211-217, 2000.
17. Champney WS, Miller M: Linezolid is a specific inhibitor of 50S ribosomal subunit formation in *Staphylococcus aureus* cells. *Curr Microbiol* 44:350-356, 2002.
18. Choice of antibacterial drugs. *Med Lett Drugs Ther* 5: 33-50, 2007.
19. Chopra I, Roberts M: Tetracycline antibiotics: mode of action, applications, molecular biology, and epidemiology of bacterial resistance. *Microbiol Mol Biol Rev* 65:232-260, 2001.
20. Chu DTW: Recent developments in macrolides and ketolides. *Curr Opin Microbiol* 2:467-474, 1999.
21. Coviello V, Stevens MR: Contemporary concepts in the treatment of chronic osteomyelitis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 19:523-534, 2007.
22. Craig WA, Ebert SC: Killing and regrowth of bacteria in vitro: a review. *Scand J Infect Dis* 22(Suppl 1):63-70, 1990.
23. Dahlen G, Wikstrom M: Occurrence of enteric rods, staphylococci and *Candida* in subgingival samples. *Oral Microbiol Immunol* 10:42-46, 1995.
24. Dash CH: Penicillin allergy and the cephalosporins. *J Antimicrob Chemother* 1(Suppl 3):107-118, 1975.
25. Diekema DI, Jones RN: Oxazolidinones: a review. *Drugs* 59:7-16, 2000.
26. Diekema DI, Jones RN: Oxazolidinone antibiotics. *Lancet* 358:1975-1982, 2001.
27. Diniz CG, Cara DC, Nicoli JR, et al: Effect of metronidazole on the pathogenicity of resistant *Bacteroides* strains in gnotobiotic mice. *Antimicrob Agents Chemother* 44:2419-2423, 2000.
28. Doern GV, Ferraro MJ, Brueggeman AB, et al: Emergence of high rate of antimicrobial resistance among viridans group streptococci in the United States. *Antimicrob Agents Chemother* 40:891-894, 1996.
29. Edson RS, Terrell CL: The aminoglycosides. *Mayo Clin Proc* 74:519-528, 1999.
30. Enne VI, Livermore DM, Stephens P, et al: Persistence of sulphonamide resistance in *Escherichia coli* in the UK despite national prescribing restriction. *Lancet* 357:1325-1328, 2001.
31. Erickson PR, Herzberg MC: Emergence of antibiotic resistant *Streptococcus sanguis* in dental plaque of children after frequent antibiotic therapy. *Pediatr Dent* 21:181-185, 1999.
32. Erwin ME, Fix AM, Jones RN: Three independent yearly analyses of the spectrum and potency of metronidazole: a multicenter study of 1,108 contemporary anaerobic clinical isolates. *Diag Microbiol Infect Dis* 39:129-132, 2001.
33. Facts and comparisons, St Louis, 2008, Facts and Comparisons.
34. Falagas ME, Gorbach SL: Clindamycin and metronidazole. *Med Clin North Am* 79:845-867, 1995.
35. Farber BF, Eliopoulos GM, Ward JI, et al: Multiply resistant viridans streptococci: susceptibility to -lactam antibiotics and comparison of penicillin-binding protein patterns. *Antimicrob Agents Chemother* 24:702-705, 1983.
36. Fontes RA, Ogilvie CM, Miclau T: Necrotizing: soft-tissue infections. *J Am Acad Orthop Surg* 8:151-158, 2000.
37. Forge A, Schacht J: Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol* 5:3-22, 2000.
38. Headley AJ: Necrotizing soft tissue infections: a primary care review. *Am Family Physician* 68:323-329, 2003.

39. Hellinger WC, Brewer NS: Carbapenems and monobactams: imipenem, meropenem, and aztreonam. *Mayo Clin Proc* 74:420-434, 1999.
40. Herrera D, Roldan S, Sanz M: The periodontal abscess: a review. *J Clin Periodontol* 27:377-386, 2000.
41. Herrera D, van Winkelhoff AJ, Dellemijn-Kippuw N, et al: β-lactamase producing bacteria in the subgingival microflora of adult patients with periodontitis: a comparison between Spain and The Netherlands. *J Clin Periodontol* 27:520-525, 2000.
42. Hirschhorn LR, Trnka Y, Onderdonk A, et al: Epidemiology of community-acquired *Clostridium difficile*-associated diarrhea. *J Infect Dis* 169:127-133, 1994.
43. Hoellman DB, Pankuch GA, Jacobs MR, et al: Antipneumococcal activities of GAR-936 (a new glycylcycline) compared to those of nine other agents against penicillin-susceptible and -resistant pneumococci. *Antimicrob Agents Chemother* 44:1085-1088, 2000.
44. Hooper DC: Urinary tract agents: nitrofurantoin and methenamine. In Mandell GL, Bennett JF, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 5, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone.
45. Hudson JW: Osteomyelitis of the jaws: a 50-year perspective. *J Oral Maxillofac Surg* 51:1294-1301, 1993.
46. Huang T-T, Liu T-C, Chen P-R, et al: Deep neck infection: analysis of 185 cases. *Head Neck* 26:854-860, 2004.
47. Huang T-T, Tseng F-Y, Liu T-C, et al: Deep neck infection in diabetic patients: comparison of clinical picture and outcomes with non-diabetic patients. *Otolaryngol Head Neck Surg* 132:943-947, 2005.
48. Jick SS, Vasilakis C, Martinez C, et al: A study of the relation of exposure to quinolones and suicidal behavior. *Br J Clin Pharmacol* 45:77-81, 1998.
49. Jones RN, Wilson WR: Epidemiology, laboratory detection, and therapy of penicillin-resistant streptococcal infections. *Diag Microbiol Infect Dis* 31:453-459, 1998.
50. Karchmer AW: Cephalosporins. In Mandell GL, Bennett JF, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 5, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone.
51. Kelkar PS, Li JT: Cephalosporin allergy. *N Engl J Med* 345:804-809, 2001.
52. Klebanoff MA, Carey JC, Hauth JC, et al: Failure of metronidazole to prevent preterm delivery among pregnant women with asymptomatic *Trichomonas vaginalis* infection. *N Engl J Med* 345:487-493, 2001.
53. Kluytmans J, van Belkum A, Verbrugh H: Nasal carriage of *Staphylococcus aureus*: epidemiology, underlying mechanisms, and associated risks. *Clin Microbiol Rev* 10:505-520, 1997.
54. Kononen F, Saarela M, Kanervo A, et al: -lactamase production and penicillin susceptibility among different ribotypes of *Prevotella melaninogenica* simultaneously colonizing the oral cavity. *Clin Infect Dis* 20(Suppl 2):S364-S366, 1995.
55. Kuriyama T, Karasawa T, Nakagawa K, et al: Bacteriologic features and antimicrobial susceptibility in isolates from orofacial odontogenic infections. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 90:600-608, 2000.
56. Larsen T, Fiehn N-E: Development of resistance to metronidazole and minocycline in vitro. *J Clin Periodontol* 24:254-259, 1997.
57. Lee KH, Maiden MF, Tanner AC, et al: Microbiota of successful osseointegrated dental implants. *J Periodontol* 70:131-138, 1999.
58. Leung WK, Theilade E, Comfort MB, et al: Microbiology of the pericoronal pouch in mandibular third molar pericoronitis. *Oral Microbiol Immunol* 8:306-312, 1993.
59. Lew DP, Waldvogel FA: Osteomyelitis. *Lancet* 364:369-379, 2004.
60. Lewis MA, MacFarlane TW: Short-course high dosage amoxycillin in the treatment of acute dentoalveolar abscess. *Br Dent J* 162:175, 1987.
61. Lindqvist BH: Bacteriophage and gene transfer. *APMIS* 106(Suppl 84):15-18, 1998.
62. Listgarten MA, Lai C-H: Comparative microbiological characteristics of failing implants and periodontally diseased teeth. *J Periodontol* 70:431-437, 1999.
63. Lode H, Borner K, Koeppe P, et al: Azithromycin—a review of key chemical, pharmacokinetic and microbiological features. *J Antimicrob Chemother* 37:1-8, 1996.
64. Loebstein R, Addis A, Ho E, et al: Pregnancy outcome following gestational exposure to fluoroquinolones: a multicenter prospective controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 42:1336-1339, 1998.
65. Loesche WJ, Syed SA, Laughon BE, et al: The bacteriology of acute necrotizing ulcerative gingivitis. *J Periodontol* 53:223-230, 1982.
66. Macy E: Multiple antibiotic allergy syndrome. *Immunol Allergy Clin North Am* 24:533-543, 2004.
67. Marshall WF, Blair JE: The cephalosporins. *Mayo Clin Proc* 74:187-195, 1999.
68. Matto J, Asikainen S, Vaisanen M-L, et al: Role of *Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia*, and *Prevotella nigrescens* in extraoral and some odontogenic infections. *Clin Infect Dis* 25(Suppl 2):S194-S198, 1997.
69. McDermott W, Rogers DE: Social ramifications of control of microbial diseases. *Johns Hopkins Med J* 151:302-312, 1982.
70. Moreland LW, Corey J, McKenzie R: Ludwig's angina: report of a case and review of the literature. *Arch Intern Med* 148:461-466, 1988.
71. Naber KG, Adam D: Classification of fluoroquinolones. *Int J Antimicrob Agents* 10:255-257, 1998.
72. Neu HC: Penicillins. In Mandell GL, Douglas RG Jr, Bennett JE, editors: *Principles and practice of infectious diseases*, ed 3, New York, 1990, Churchill Livingstone.
73. Newman MG, Sims TN: The predominant cultivable microbiota of the periodontal abscess. *J Periodontol* 50:350-354, 1979.
74. Nishi J, Yoshinaga M, Nomura Y: Prevalence of penicillin-resistant viridans streptococci in the oral flora of Japanese children at risk for endocarditis. *Circulation* 99:1274-1275, 1999.
75. Novak R, Henriques B, Charpentier E, et al: Emergence of vancomycin tolerance in *Streptococcus pneumoniae*. *Nature* 399:590-593, 1999.
76. Nyfors S, Kononen T, Takal A, et al: β-lactamase production by oral anaerobic gram-negative species in infants in relation to previous antimicrobial therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 43:1591-1594, 1999.
77. Owens BM, Schuman NJ: Ludwig's angina. *Gen Dent* 42:84-87, 1994.
78. Owens RC Jr, Donsky CJ, Gaynes RF, et al: Antimicrobial-associated risk factors for *Clostridium difficile* infection. *Clin Infect Dis* 46:S19-S31, 2008.
79. Pallasch TJ: Antibiotics for acute orofacial infections. *J Calif Dent Assoc* 21:34-44, 1993.
80. Pallasch TJ: Pharmacokinetic principles of antimicrobial therapy. *Periodontol 2000* 10:5-11, 1996.
81. Pallasch TJ: Principles of pharmacotherapy: III. Drug allergy. *Anesth Prog* 35:178-189, 1988.
82. Pallasch TJ, Slots J: Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol 2000* 10:107-138, 1996.
83. Pallasch TJ, Wahl MJ: Focal infection: new age of ancient history? *Endod Topics* 4:32-45, 2003.
84. Papaioannou W, Quirynen M, Nys M, et al: The effect of periodontal parameters on the subgingival microbiota around implants. *Clin Oral Implant Res* 6:197-204, 1995.
85. Pumphrey RS, Davis S: Under-reporting of antibiotic anaphylaxis may put patients at risk [letter]. *Lancet* 353:1157-1158, 1999.
86. Reinert RR, von Eiff C, Kresken M, et al: Nationwide German multicenter study on the prevalence of antibiotic resistance in streptococcal blood isolates from neutropenic patients and comparative in vitro activities of quinupristin/dalfopristin and eight other antimicrobials. *J Clin Microbiol* 39:1928-1931, 2001.
87. Reynolds SC, Chow AW: Life-threatening infections of the peripharyngeal and deep fascial spaces of head and neck. *Infect Dis Clin North Am* 21:557-576, 2007.
88. Robinson JL, Hameed T, Carr S: Practical aspects of choosing an antibiotic for patients with a reported allergy to an antibiotic. *Clin Infect Dis* 35:26-31, 2002.
89. Schlossberg D: Azithromycin and clarithromycin. *Med Clin North Am* 79:803-815, 1995.
90. Sefton AM, Maskell JP, Beighton D, et al: Azithromycin in the treatment of periodontal disease: effect on microbial flora. *J Clin Periodontol* 23:998-1003, 1996.
91. Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS: Lack of penicillin resensitization in patients with a history of penicillin allergy after receiving repeated penicillin courses. *Arch Intern Med* 162:822-826, 2002.
92. Sorensen HT, Larsen H, Jensen ES, et al: Safety of metronidazole during pregnancy: a cohort study of risk of congenital abnormalities, preterm delivery, and low birth weight in 124 women. *J Antimicrob Chemother* 44:854-856, 1999.
93. Standiford HC: Tetracyclines and chloramphenicol. In Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 5, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone.
94. Stergachis A, Perera DR, Schnell MM, et al: Antibiotic-associated colitis. *West J Med* 140:217-219, 1984.
95. Stevens AM, Shoemaker NB, Li LY, et al: Tetracycline regulation of genes on *Bacteroides* conjugative transposons. *J Bacteriol* 175:6134-6141, 1993.
96. Sulakvelidze A, Alavidze Z, Morris JG Jr: Bacteriophage therapy. *Antimicrob Agents Chemother* 45:649-659, 2001.
97. Suzuki J, Komatsuzawa H, Sugai M, et al: A long-term survey of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in the oral cavity of children. *Microbiol Immunol* 41:681-686, 1997.
98. Tatro DS: Drug interaction facts, St Louis, 2001, Facts and Comparisons, Wolters Kluwer.

99. Teng L-J, Hsueh P-R, Chen Y-C, et al: Antimicrobial susceptibility of viridans group streptococci in Taiwan with an emphasis on the high rates of resistance to penicillin and macrolides in *Streptococcus oralis*. *J Antimicrob Chemother* 41:621-627, 1998.
100. Thalhammer F, Hollenstein UM, Locker GJ, et al: Azithromycin-related toxic effects of digitoxin. *Br J Clin Pharmacol* 45:91-92, 1998.
101. Trunidge JD: The pharmacodynamics of β-lactams. *Clin Infect Dis* 27:10-22, 1998.
102. Tunkel AR: Topical antibiotics. In Mandell GL, Bennett JF, Dolin R, editors: *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases*, ed 5, Philadelphia, 2000, Churchill Livingstone.
103. Umeda M, Minamikawa T, Komatsubara H, et al: Necrotizing fasciitis caused by dental infection: a retrospective analysis of 9 cases and a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Path Oral Radiol Endod* 95:283-290, 2003.
104. van der Linden PD, van Puijenbroek EP, Feenstra J, et al: Tendon disorders attributed to fluoroquinolones: a study of 42 spontaneous reports in the period 1988 to 1998. *Arthritis Rheum Care Res* 45:235-239, 2001.
105. Van Winkelhoff AJ, Tijhof CJ, De Graaff J: Microbiological and clinical results of metronidazole plus amoxycillin therapy in *Actinobacillus actinomycetemcomitans*-associated periodontitis. *J Periodontol* 63:52-57, 1992.
106. Vermeulen GM, Bruinse HW: Prophylactic administration of clindamycin 2% vaginal cream to reduce the incidence of spontaneous preterm birth in women with an increased recurrence risk: a randomised placebo-controlled double-blind trial. *Br J Obstet Gynaecol* 106:652-657, 1999.
107. Walker CB: The acquisition of antibiotic resistance in the periodontal microflora. *Periodontol 2000* 10:79-88, 1996.
108. Walker RC: The fluoroquinolones. *Mayo Clin Proc* 74:1030-1037, 1999.
109. Wilhelm MP, Estes L : Symposium on antimicrobial agents, part XII: vancomycin. *Mayo Clin Proc* 74:928-935, 1999.
110. Wright AJ: The penicillins. *Mayo Clin Proc* 74:290-307, 1999.
111. Yao JDC, Moellering RC Jr: Antibacterial agents. In Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, et al, editors: *Manual of clinical microbiology*, ed 7, Washington, DC, 1999, American Society for Microbiology Press.
112. Yassin HM, Dever LL: Telithromycin: a new ketolide antimicrobial for treatment of respiratory tract infections. *Expert Opin Invest Drugs* 10:353-367, 2001.
113. Zilberberg MD, Shore AF, Kollef MH: Increase in adult *Clostridium difficile*-related hospitalizations and case-fatality rate, United States, 2000-2005. *Emerg Infect Dis* 14:929-931, 2008.

CAPÍTULO 40

Agentes Antifúngicos e Antivirais

NO-HEE PARK E MO K. KANG

Embora o tratamento de doenças sistêmicas causadas por fungos e vírus pertença ao reino da medicina, o dentista é convidado a tratar lesões localizadas e superficiais dentro e ao redor da cavidade oral. Este capítulo discute os fármacos utilizados no tratamento dessas lesões localizadas e os fármacos cuja utilização pode indicar grande probabilidade de o paciente possuir potencial doença de notificação compulsória, resposta imune defeituosa, ou ambas.

AGENTES ANTIFÚNGICOS

Doenças fúngicas podem manifestar-se na forma de infestações superficiais envolvendo a pele ou as membranas de mucosas ou na forma de infecções sistêmicas (profundas) envolvendo inúmeros órgãos internos. Micoses superficiais costumam ser tratadas com fármacos de uso tópico. Os agentes de uso tópico discutidos neste capítulo são agentes com atividade contra infecções mucocutâneas causadas por *Candida albicans*, que é o fungo mais comumente observado nas lesões orais. Geralmente, essas infecções são benignas, como na estomatite por prótese, porém podem indicar condição médica grave, como presença de imunodeficiência.

As infecções sistêmicas causadas por fungos são subdivididas em dois grupos de acordo com o estado do paciente e o tipo de organismo infeccioso. As micoses oportunistas ocorrem em pacientes debilitados e imunocomprometidos, como pacientes com síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), leucemia ou linfomas, e em pacientes que estão recebendo agentes imunossupressores ou antibióticos de amplo espectro. Dentre os fungos envolvidos, incluem-se espécies de *Candida*, *Aspergillus* e *Cryptococcus*, além de inúmeros ficomicetos. Estes são particularmente perigosos e apresentam elevada taxa de mortalidade.[59] As micoses endêmicas são causadas por inúmeros patógenos desigualmente distribuídos pelo mundo, e possuem baixa incidência em locais de clima temperado. Dentre os exemplos de micoses endêmicas que ocorrem nos Estados Unidos, estão blastomicose, histoplasmose, coccidioidomicose e esporotricose.

Muitos agentes antifúngicos têm sido desenvolvidos (Tabela 40-1). Dois antibióticos polienos são a anfotericina B, fármaco importante para o tratamento de muitas micoses profundas,[1] e a nistatina, fármaco utilizado no tratamento da candidíase oral. Um terceiro polieno, a natamicina, é limitada a uso oftalmológico. Miconazol, cetoconazol e clotrimazol são representantes de antifúngicos derivados do imidazol. Primeiramente introduzido no ano de 1981, o cetoconazol foi um grande avanço na terapia antifúngica sistêmica. O clotrimazol tornou-se um agente tópico amplamente utilizado. O itraconazol e o fluconazol são derivados triazólicos. O voriconazol e o posaconazol são as mais novas adições aos triazóis de amplo espectro, que são importantes para o tratamento de infecções fúngicas graves em pacientes imunocomprometidos. Uma nova classe de antifúngicos denominada *equinocandinas* inclui caspofungina, micafungina e anidulafungina; esses agentes possuem atividade fungicida contra inúmeros isolados fúngicos.

Outros fármacos antifúngicos incluem a flucitosina, o tolnaftato e a griseofulvina. A flucitosina é um análogo da pirimidina raramente utilizado sozinho, porém comumente utilizado em associação com a anfotericina B no caso de infecções fúngicas graves. O tolnaftato é um tiocarbamato utilizado como agente tópico no tratamento de dermatofitoses. A griseofulvina também é ativa contra dermatofitoses e possui um mecanismo de ação único ao ligar-se à queratina da pele humana e aos microtúbulos dos dermatófitos, inibindo a mitose da célula fúngica.

Fármacos Antifúngicos Polienos

Os fármacos antifúngicos polienos consistem, basicamente, em anfotericina B e nistatina, que estão entre os antigos fármacos antifúngicos que se tornaram disponíveis para uso clínico. Esses fármacos apresentam amplo espectro de atividade contra infecções fúngicas comuns superficiais e profundas, como candidíase, aspergilose, zigomicose e criptococcose.[24] Seu mecanismo primário de ação antifúngica é resultado da ligação ao ergosterol, um componente da membrana celular de fungos sensíveis.[49] Essa ligação forma canais na membrana celular, alternando sua permeabilidade, levando à perda de Na^+, K^+ e íons H^+. Os polienos também se ligam, com menor afinidade, ao colesterol da membrana plasmática de mamíferos, o que em sua maioria é responsável pela toxicidade associada ao uso sistêmico da anfotericina B. Além disso, a anfotericina B pode estimular a função dos macrófagos, e essa imunomodulação é mediada pela forma oxidada da anfotericina B.[15] Finalmente, a anfotericina B aumenta a capacidade da *C. albicans* de induzir a síntese do fator de necrose tumoral α.[88] A resistência aos polienos é associada à substituição do ergosterol por outros esteróis na membrana plasmática do fungo. Embora geralmente ocorra declínio paralelo na virulência, a resistência não é problema do ponto de vista clínico, exceto em casos raros envolvendo espécies de *Candida* que não *C. albicans.*

Anfotericina B

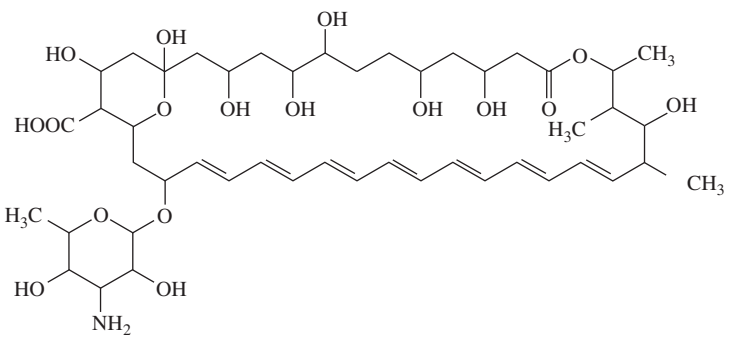
A anfotericina B é agente antifúngico obtido do *Streptomyces nodosus*, um actinomiceto encontrado no solo. É membro da família de antibióticos polienos, cuja nomenclatura baseia-se na sua estrutura, que contém um grande anel de lactona (macrolídeo) com numerosas duplas ligações conjugadas (Fig. 40-1). A porção polar hidroxilada e a sequência apolar de hidrocarbonetos confere caráter anfifílico à molécula. Os polienos são instáveis em solução por causa da região cromófora insaturada, que é facilmente fotooxidada. A anfotericina B exerce atividade tanto fungicida quanto fungistática, dependendo da concentração do fármaco, do pH e

TABELA **40-1**

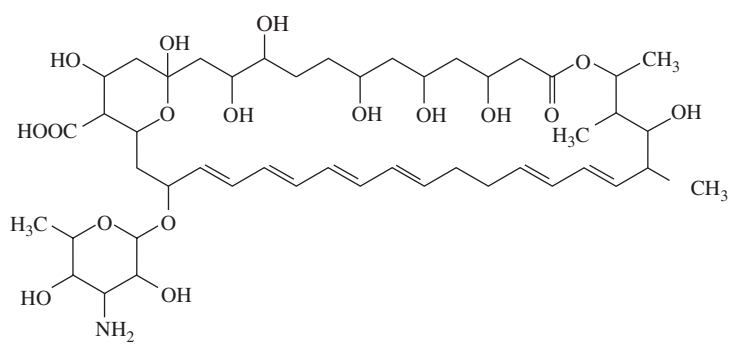
Mecanismos de Ação e Usos Clínicos de Alguns Agentes Antifúngicos

AGENTE ANTIFÚNGICO	MECANISMO DE AÇÃO	USOS CLÍNICOS
Anfotericina B	Ligação ao ergosterol presente na membrana dos fungos	*Tópico:* candidíase superficial; *intravenoso:* infecção fúngica progressiva e grave*
Nistatina	Ligação ao ergosterol presente na membrana dos fungos	*Tópico*: candidíase oral
Clotrimazol	Inibição da síntese do ergosterol	*Tópico*: candidíase oral, infecções fúngicas superficiais†
Fluconazol	Inibição da síntese do ergosterol	*Oral e intravenosa*: candidíase sistêmica e localizada, meningite criptococócica, blastomicose sistêmica, coccidioidomicose e histoplasmose
Itraconazol	Inibição da síntese do ergosterol	*Oral*: infecções fúngicas sistêmicas,* infecções por dermatófitos e esporotricose
Miconazol	Inibição da síntese do ergosterol	*Tópico*: candidíase cutânea e vulvovaginite, infecções fúngicas superficiais†
Flucitosina	Inibição da síntese do ácido nucleico	*Oral*: candidíase sistêmica e criptococose
Griseofulvina	Interrupção do ciclo de mitose	*Oral*: infecções causadas por dermatófitos na pele, no cabelo e nas unhas
Caspofungina	Inibição da síntese da parede celular do fungo	*Intravenosa*: aspergilose grave e invasiva, candidíase esofágica e candidemia
Micafungina	Inibição da síntese da parede celular do fungo	*Intravenosa*: terapia antifúngica profilática em pacientes com HSCT, neutropênica, candidíase esofágica e candidemia
Anidulafungina	Inibição da síntese da parede celular do fungo	*Intravenosa*: candidíase esofágica e candidemia
Terbinafina	Inibição da síntese do ergosterol	*Oral*: infecções causadas por dermatófitos na pele, no cabelo e nas unhas, e esporotricose

*As infecções fúngicas sistêmicas incluem aspergilose, blastomicose, candidíase, cromomicose, criptococose, coccidioidomicose, histoplasmose, paracoccidioidomicose, ficomicose e esporotricose. Indicações para fármacos específicos são variadas.
†Infecções fúngicas superficiais causadas por dermatófitos e leveduras patogênicas e *Malassezia furfur*.
HSCT, transplante hematopoético de células-tronco.



Anfotericina B



Nistatina A_1

FIGURA **40-1** Fórmulas estruturais de agentes antifúngicos poliênicos. A nistatina A_1 é um dos três compostos encontrados na preparação comercial da nistatina.

do fungo envolvido. A atividade máxima ocorre em pH entre 6,0 e 7,5. A anfotericina B apresenta amplo espectro de atividade antifúngica e é eficaz contra espécies de *Candida*, *Histoplasma capsulatum*, *Cryptococcus neoformans* e *Coccidioides immitis*.

A anfotericina B não é absorvida pela pele ou pelas membranas de mucosa e é inconsistente e fracamente absorvida pelo trato gastrintestinal. Por sua insolubilidade em meio aquoso, o fármaco é reconstituído em solução de desoxicolato, um sal biliar, imediatamente antes do uso. No caso de infecções sistêmicas, a anfotericina B é administrada por infusão intravenosa lenta (de 2 a 6 horas a cada dia). No plasma, o fármaco liga-se a diversas lipoproteínas e, nos tecidos, liga-se a membranas que contenham colesterol. Estudos mais recentes mostraram que preparações de complexo lipídico de anfotericina B ou anfotericina B lipossômica podem ser utilizadas para o tratamento de infecções sistêmicas, principalmente no caso de infantes prematuros e outros pacientes imunocomprometidos.[50] A anfotericina B também pode ser preparada em dispersão coloidal com colesteril sulfato de sódio em complexo discoidal 1:1. A anfotericina B coloidal apresentou redução dos níveis plasmáticos, meia-vida prolongada e redução da toxicidade renal e hepática, quando comparada com preparações de anfotericina B convencional.[41]

A via metabólica exata da anfotericina B não é conhecida, porém a maior parte desse fármaco é biotransformada e lentamente eliminada pelos rins em cerca de dois meses. A concentração plasmática de anfotericina B não é afetada por doença renal; não é necessário ajuste da dosagem em pacientes cuja função renal esteja comprometida. A anfotericina B aplicada topicamente na forma de creme a 3%, pomada ou loção é utilizada no tratamento de infecções superficiais por *Candida*. Pelo fato de as infecções causadas por *C. albicans* poderem ocorrer em pacientes que estão sendo tratados com antibióticos de amplo espectro, muitas vezes esses agentes são administrados juntamente com anfotericina B ou nistatina. Ainda não foi provada a eficácia de combinações de proporção fixa, e parece não refletir uma boa terapia.

Os efeitos adversos que acompanham a aplicação tópica ou a administração oral da anfotericina B são irritação local e distúrbios gastrintestinais leves. Entretanto, como agente intravenoso, a anfotericina B é o antibiótico mais tóxico em uso atualmente. A administração intravenosa de anfotericina B está associada a inúmeros efeitos adversos, incluindo hipotensão, delírios, febre, náusea, êmese, dor abdominal, anorexia, cefaleia e tromboflebite. A anemia normocítica hipocrômica é induzida pela anfotericina B, ocorrendo raramente leucopenia e trombocitopenia. Reações alérgicas de todos os tipos já foram descritas, incluindo anafilaxia. Todos os pacientes que recebem anfotericina B por via intravenosa mostram algum grau de nefrotoxicidade, o que pode levar à interrupção da terapia. Em pacientes que recebem dose acumulada de menos de 4 g durante o período terapêutico normal de várias semanas, não ocorrem danos permanentes nos rins. Deve-se ter cuidado ao administrar a anfotericina B juntamente com outros fármacos nefrotóxicos. Pelo fato de a anfotericina B poder causar hipocalcemia, pode ocorrer aumento da toxicidade digitálica. O aumento do efeito tóxico da ciclosporina também pode ocorrer.

Nistatina

A nistatina é um antibiótico poliênico obtido do *Streptomyces noursei*. Sua estrutura é parecida com a estrutura da anfotericina B (Fig. 40-1). A nistatina é relativamente insolúvel em água e instável, exceto na forma de pó seco.

A nistatina tem espectro de atividade discretamente menor que o da anfotericina B; no entanto, possui atividade contra muitas espécies de *Candida*, *Histoplasma*, *Cryptococcus*, *Blastomyces*, e de dermatófitos *Epidermophyton*, *Trichophyton* e *Microsporum*. Assim como a anfotericina B, a nistatina é tanto fungistática quanto fungicida dependendo de sua concentração, do pH do ambiente próximo e da natureza do organismo infeccioso. O mecanismo de ação da nistatina também é semelhante ao da anfotericina B. *In vitro*, algumas espécies de *Candida*, como a *Candida tropicalis*, podem desenvolver resistência à nistatina, porém a resistência raramente é observada clinicamente.

A nistatina não é propriamente absorvida pela pele, pelas membranas de mucosas ou pelo trato gastrintestinal. Após a administração oral, a quantidade da dose administrada aparece inalterada nas fezes. Em função da toxicidade sistêmica inaceitável, a nistatina nunca é administrada por via parenteral. Uma nova forma de nistatina encapsulada em lipossomos mostrou citotoxicidade sistêmica reduzida, fazendo com que este seja, portanto, um agente antifúngico de uso sistêmico ativo.[38] Além disso, estipula-se que a nistatina lipossomal seja ativa contra espécies de *Candida* que são resistentes à anfotericina B.[10]

A nistatina é utilizada principalmente para o tratamento de infecções causadas por *Candida* na mucosa, na pele, no trato gastrintestinal e na vagina. Embora a eficácia da nistatina no tratamento de candidíase entérica venha sendo questionada, como uso tópico a nistatina permanece sendo o fármaco de escolha para o tratamento de infecções causadas por *Candida* na cavidade oral (monilíase oral, candidíase, estomatite por prótese). Também tem sido utilizada como tratamento profilático em pacientes imunocomprometidos.[64] Para tratar a candidíase oral, 2 a 3 mL de suspensão contendo 100.000U/mL de nistatina são colocados na boca, bochechados e mantidos na boca por pelo menos 5 minutos antes de ser engolidos. Esse procedimento deve ser repetido a cada 6 horas, por pelo menos 10 dias ou por 48 horas após a remissão dos sintomas. Outra opção é utilizar um a dois comprimidos (200.000 U cada) quatro a cinco vezes por dia. No caso de estomatite por prótese, a pomada de nistatina (100.000 U/g) pode ser aplicada topicamente a cada 6 horas na superfície do tecido.

A nistatina é bem tolerada. Apenas distúrbios gastrintestinais leves a moderados, como náusea, êmese e diarreia, ocorrem após a ingestão oral. A principal queixa associada à nistatina é o seu gosto amargo.

Fármacos Derivados do Imidazol e Triazol

Imidazóis e triazóis (juntos são denominados *azóis*) são compostos sintéticos pertencentes à classe dos azóis dos fármacos antifúngicos. O espectro antifúngico da classe dos azóis é amplo, incluindo leveduras, dermatófitos e diferentes espécies de *Histoplasma*, *Coccidioides, Paracoccidioides, Cladosporium, Phialophora, Blastomyces* e *Aspergillus*. Embora o mecanismo de ação ainda não esteja totalmente estabelecido, sabe-se que os azóis inibem uma enzima envolvida na síntese do ergosterol. Mais especificamente, um dos átomos de nitrogênio do anel dos azóis liga-se à porção *heme* da lanosterol 14-α-desmetilase, uma enzima do citocromo P450 do fungo, impedindo a conversão do lanosterol em ergosterol.[25] A adição de ergosterol *in vitro* não reverte o efeito antifúngico; portanto, outros mecanismos devem estar envolvidos para explicar a atividade desses compostos contra diversos protozoários e bactérias, nos quais o ergosterol não é um constituinte importante da membrana. A adição de esteróis 14-α-metil, como o lanosterol, cuja concentração aumenta como resultado da terapia com os azóis, pode romper membranas celulares mesmo na presença de ergosterol.

Outras ações antifúngicas atribuídas ao cetoconazol e fármacos semelhantes, talvez relacionadas com as mudanças causadas pelo lanosterol, incluem inibição do transporte de purinas, interferência na respiração mitocondrial e alteração da composição de lipídeos não esteróis da membrana. A resistência adquirida aos imidazóis não representa problema significativo clinicamente falando; entretanto, pode ocorrer em *C. albicans*.[82] A candidíase refratária na mucosa de pacientes imunocomprometidos tem sido atribuída a espécies de *Candida* com resistência cruzada ao clotrimazol e outros compostos da classe dos azóis.[65]

Cetoconazol

O cetoconazol (Fig. 40-2) raramente é utilizado por causa da sua toxicidade e da disponibilidade de outros azóis. O cetoconazol foi o primeiro agente oral antifúngico a ser aprovado para o tratamento de micoses sistêmicas profundas. É bem absorvido no trato gastrintestinal, por causa do conteúdo ácido do estômago. Os fármacos que aumentam o pH gástrico, como antiácidos e antihistamínicos H_2, sabidamente reduzem sua absorção.[54] Deve ser reservado a casos resistentes a outras terapias.[11,66,80]

O fármaco deve ser utilizado com cuidado, pois em 0,01% dos indivíduos, ocorre hepatotoxicidade grave. Sabe-se que o cetoconazol inibe a síntese de testosterona e de estradiol, o que pode levar ao desenvolvimento de ginecomastia e irregularidades no

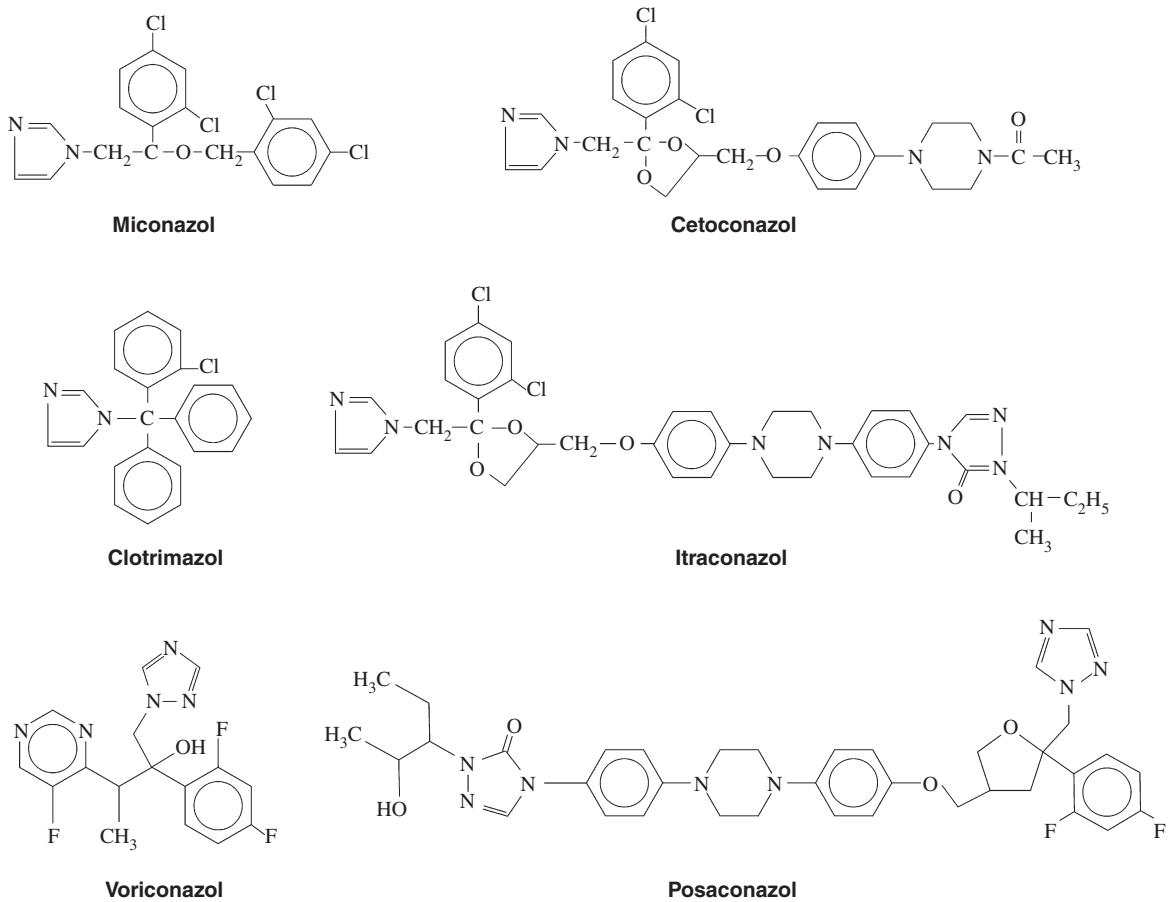


FIGURA **40-2** Fórmulas estruturais de alguns agentes antifúngicos derivados do imidazol e do triazol.

ciclo menstrual. Alterações na síntese de esteroides suprarrenais também podem ocorrer. O cetoconazol inibe a metabolização da ciclosporina, da fenitoína, das sulfonilureias, da varfarina e de inúmeros outros fármacos. A isoniazida aumenta a metabolização do cetoconazol.

Miconazol

O miconazol (Fig. 40-2) foi o primeiro fármaco antifúngico derivado do imidazol aprovado para uso tópico e parenteral. Atualmente, não é mais utilizado sistemicamente. A candidíase cutânea e a vulvovaginite causada por *C. albicans* apresentam resposta rápida e confiável ao creme a 2% de nitrato de miconazol. A candidíase oral também é eficientemente tratada; entretanto, formulação específica para uso intraoral não está disponível. Outro uso tópico para o miconazol é o tratamento de infecção dermatófita cutânea causada por *Epidermophyton*, *Microsporum* e *Trichophyton*. Efeitos indesejáveis após a administração do miconazol são raros, porém ardor, rubor, coceira e descamação da pele podem ocorrer.

Clotrimazol

O clotrimazol é um fármaco antifúngico derivado do imidazol utilizado no tratamento de várias infecções cutâneas e de mucosa. O espectro antifúngico e o mecanismo de ação são semelhantes aos dos outros azóis. O clotrimazol é restrito a uso tópico. Uma preparação especificamente ajustada para aplicação intraoral está sendo introduzida no mercado.

Para o tratamento de candidíase oral, o clotrimazol está disponível na forma de comprimidos mastigáveis de 10 mg. A dissolução lenta na boca resulta da ligação do clotrimazol à mucosa oral, da qual é gradualmente liberado para manter, pelo menos, concentrações fungistáticas por diversas horas. O fármaco quando engolido é pouco absorvido e de forma variável. É metabolizado no fígado e eliminado nas fezes junto com o fármaco não absorvido.

No caso de candidíase orofaríngea, o tratamento padrão é dissolver o comprimido mastigável na boca, cinco vezes ao dia, por duas semanas. Acredita-se que a satisfação do paciente seja maior pelo sabor mais agradável do clotrimazol, quando comparado com o da nistatina. O clotrimazol também parece ser utilizado para o tratamento tópico de candidíase oral em pacientes com AIDS.[80,88,89] Para candidíase cutânea e dermatofitoses, creme ou loção a 1% é equivalente ao miconazol tópico.

Irritação da pele associada ao clotrimazol tópico, embora improvável, é qualitativamente semelhante à irritação descrita para o miconazol. Ocasionalmente, pode ocorrer irritação gastrintestinal discreta após a ingestão do fármaco.

Itraconazol

O itraconazol é um composto derivado do triazol que não é hidrossolúvel e apresenta amplo espectro de atividade antifúngica e efeito clínico mais rápido quando comparado com alguns outros azóis. Assim como o cetoconazol, o itraconazol é bem absorvido no trato gastrintestinal quando sua ingestão é feita juntamente com refeições. Apresenta elevada afinidade por proteínas plasmáticas (> 99%) e possui longa meia-vida (aproximadamente 20 horas após dose única, ≤ 60 horas em estado estável). Embora a concentração do itraconazol na saliva e no fluido cerebroespinal seja insignificante, a concentração nos tecidos é duas a cinco vezes maior que a concentração no plasma. O fármaco é metabolizado principalmente no fígado, e parcialmente eliminado na bile.

Quando administrado em doses terapêuticas, o itraconazol exerce atividade antifúngica efetiva contra paracoccidioidomicose, blastomicose, aspergilose, histoplasmose, esporotricose, candidíase e inúmeras desmatofitoses. Estudos anteriores mostraram que o itraconazol é eficiente na terapia supressiva e no tratamento primário da histoplasmose em pacientes soropositivos para o vírus da imunodeficiência humana (HIV).[55,83] As interações medica-

mentosas são qualitativamente semelhantes àquelas observadas para o cetoconazol, porém menos frequentes. O itraconazol e os derivados de triazóis são mais específicos para a 14-α-desmetilase fúngica, e não afetam o metabolismo de esteroides de mamíferos de modo significativo.[23] Dentre os efeitos adversos encontram-se exantema, hepatotoxicidade, hipocalcemia, hipertensão e falência cardíaca em pacientes suscetíveis.

Fluconazol

O fluconazol é um bistriazol fluorado, insolúvel em água com efetiva atividade antifúngica em pacientes imunocompetentes e imunocomprometidos. O fluconazol é significativamente menos potente como inibidor da síntese de esteroides em mamíferos, indicando atividade antifúngica mais específica que a do cetoconazol. É bem absorvido no trato gastrintestinal (o fármaco também está disponível para injeções intravenosas), apresenta pouca afinidade pelas proteínas plasmáticas (12%) e ampla distribuição no organismo. A concentração máxima no plasma é obtida após 2 horas da administração oral do fármaco; a concentração no fluido cerebroespinal geralmente é maior que 50% do valor correspondente no plasma. O fluconazol tem meia-vida plasmática longa, de 20 a 50 horas em adultos e de aproximadamente 17 horas em crianças. O fluconazol é eliminado pelos rins, sendo a maior parte encontrada na forma inalterada.

O fluconazol é ativo como terapia supressiva e tratamento primário de meningite criptococócica, que pode ocorrer em pacientes com AIDS.[46] É eficaz no tratamento de candidíase em mucosa, incluindo a candidíase orofaríngea e esofágica.[11] Estima-se que o uso semanal do fluconazol possua valor profilático contra a candidíase em mucosa em pacientes soropositivos para HIV.[71] Também é utilizado no tratamento primário de meningite por coccidioides e no tratamento de blastomicose e histoplasmose. Em um estudo, o fluconazol mostrou-se mais eficaz contra a candidíase oral que a nistatina em crianças imunocomprometidas.[37] Talvez também seja ativo contra candidíases resistentes a polienos e imidazóis.[57]

Náusea, êmese, dor gástrica, cefaleia e exantema são seus efeitos adversos mais comuns. O aumento das transaminases no soro foi observado em menos de 5% dos indivíduos que receberam fluconazol. Convulsões, anafilaxia e dermatite esfoliativa raramente ocorrem. As interações medicamentosas geralmente lembram as reações do itraconazol, porém em menor grau. O pH gástrico tem pouco efeito na absorção oral do fluconazol (antiácidos e anti-histamínicos H_2 não interferem).

Outros imidazóis e triazóis

O terconazol, fármaco antifúngico pertencente à classe dos triazóis, é fornecido na forma de supositório vaginal para tratamento de candidíase vaginal. O butoconazol e o tioconazol são imidazóis também utilizados de forma tópica para o tratamento de vulvovaginite. O oxiconazol e o sulconazol são utilizados de forma tópica para o tratamento de infecções causadas por dermatófitos. O econazol é outro derivado do imidazol utilizado para o tratamento tópico de infecções causadas por dermatófitos e *Candida*.

O voriconazol e o posaconasol foram desenvolvidos mais recentemente e representam nova geração de antifúngicos da classe dos triazóis com propriedades farmacológicas aprimoradas. Esses fármacos apresentam atividade fungicida de amplo espectro contra mofo e ação fungistática contra *Candida* e outras leveduras.[48] O voriconazol é derivado do fluconazol que possui maior especificidade e atividade antifúngica. É o fármaco de escolha para o tratamento de aspergilose invasiva causada pelo *Aspergillus terreus*, que está sendo cada vez mais presente como patógeno em pacientes imunocomprometidos.[74] O voriconazol também possui atividade contra fungos dimórficos (*Histoplasma*, *Coccidioides* e espécies de *Blastomyces*), leveduras (*Candida krusei*, *C. glabrata*, *C. neoformans* e *Tricosporon asahii*) e mofo patogênico (*Fusarium* e espécies de *Scedosporium*).[40] Os efeitos adversos do voriconazol incluem exantema eritromatoso, alterações visuais, hepatotoxicidade e cefaleia.[47] O voriconazol é considerado uma alternativa mais segura que outros antifúngicos, como anfotericina B, no caso de pacientes com risco de disfunção renal ou que estejam sendo tratados com outros fármacos nefrotóxicos.[81]

O posaconasol é a mais nova adição aos antifúngicos derivados do triazol; estruturalmente se assemelha ao itraconazol (Fig. 40-2). O espectro antifúngico do posaconasol é semelhante ao do voriconazol, exceto por também apresentar atividade contra zigomicetos (p. ex., espécies de *Rhizopus*, *Absidia* e *Mucor*).[27] O voriconazol e o posaconasol possuem atividade contra uma variedade de espécies de *Candida*. Particularmente, a administração de voriconasol leva ao aumento na taxa de sucesso da terapia contra *C. tropicalis* quando comparada com a anfotericina B e o fluconazol.[52] O posaconazol apresenta atividade tão boa quanto a do fluconasol no tratamento de candidíase orofaríngea em pacientes infectados pelo HIV e leva a um número menor de abandono clínico.[79] No futuro, o posaconasol pode ter uso extenso na ortodontia.

Fármacos Antifúngicos da Classe das Equinocandinas

As equinocandinas são uma nova classe de fármacos antivirais aprovados pela Food and Drug Administration (FDA), dos Estados Unidos (Fig. 40-3). Seu mecanismo de ação é único e envolve a inibição não competitiva da síntese da ligação do tipo 1,3-β-D-glucana na parede celular do fungo.[14] As ligações do tipo 1,3-β-D-glucana são essenciais para a síntese da parede celular do fungo e para a manutenção do equilíbrio osmótico. Dentre as equinocandinas atualmente disponíveis para uso clínico encontram-se a caspofungina, a micafugina e a anidulafungina. As equinocandinas são particularmente utilizadas para o tratamento de candidíase esofágica e candidemia, além de infecções por *Aspergillus*; para o tratamento empírico da neutropenia febril e para profilaxia antifúngica em receptores de células-tronco hematopoéticas transplantadas (HSCT).[60] A caspofungina também é aprovada para o tratamento de aspergilose invasiva em pacientes resistentes ao tratamento com outros fármacos antifúngicos. Nenhuma das equinocandinas foi aprovada para o uso em pacientes pediátricos.

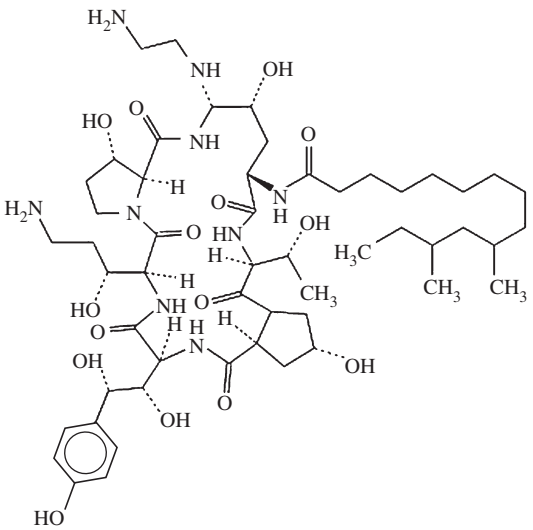
Caspofungina

A caspofungina (Fig. 40-3) é derivada de um produto fermentado da *Glarea lozoyenisi*. É a primeira equinocandina aprovada pela FDA para uso clínico. É uma equinocandina com atividade antifúngica contra uma grande variedade de patógenos fúngicos, incluindo espécies de *Candida*,[8] *Pneumocystis*, *Aspergillus* e *Histoplasma*. A caspofungina interrompe a formação da parece celular por meio da inibição da enzima 1,3-β-D-glucana sintase, que é necessária para a polimerização β(1,3)-D-glucana nos fungos filamentosos. Como o seu mecanismo de ação é diferente do mecanismo da anfotericina B e de compostos derivados de azóis, a terapia combinada usando a caspofungina e outro agente antifúngico, vem sendo sugerida e mostrou efeitos sinérgicos contra espécies de *Cryptococcus*.[30] A caspofungina demonstrou maior eficácia terapêutica contra infecções causadas por *Candida* quando comparada com a anfotericina B em pacientes imunocomprometidos.[15,44]

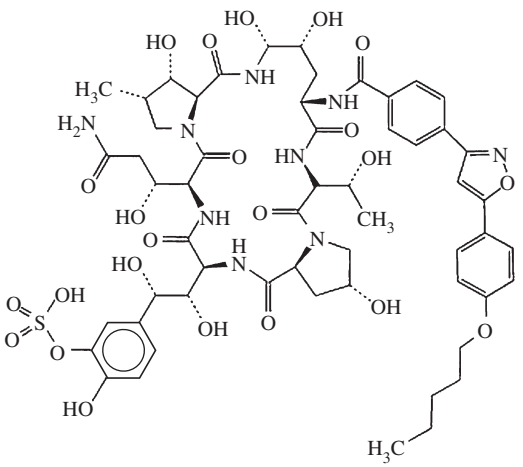
A caspofungina é de particular importância em pacientes com infecção fúngica que ameace a vida e que não toleram anfotericina B ou terapia com azóis; geralmente, é bem tolerada quando administrada por via parenteral. O fabricante recomenda infusão intravenosa de 70 mg de acetato de caspofungina no primeiro dia, seguida por doses de 50 mg/dia nos dias seguintes. Os efeitos adversos mais comuns são semelhantes aos da liberação de histamina, como exantema, suor facial, prurido e sensação de calor. Um caso de anafilaxia já foi observado com a administração inicial do fármaco.

Micafungina

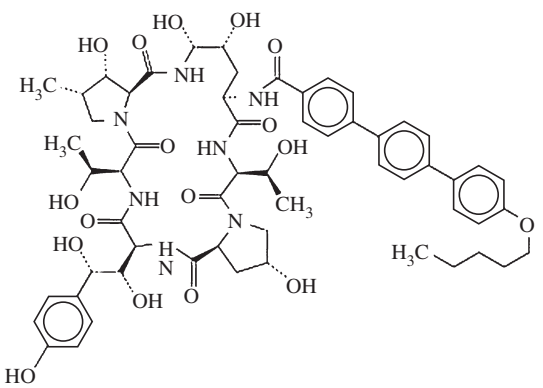
A micafungina é um derivado sintético de lipopeptídeos isolados de *Coleophoma empetri*. É aprovada para uso terapêutico contra candidíase esofágica e para a quimioprofilaxia contra candidíase em pacientes com neutropenia decorrente de HSCT.[60] O fluconazol é o fármaco de escolha para a quimioprofilaxia contra candidíase e aspergilose em pacientes que receberam transplante de medula (HSCT). Um estudo comparativo na fase clínica III de eficácia profilática contra fungos mostrou resultados superiores com a micafungina quando comparado com os resultados obtidos para o fluconazol.[77] Entre 889 pacientes com transplante de medula (HSCT) adultos e pediátricos, quando foram administrados 50 mg de micafungina diariamente, houve taxa de sucesso de



caspofungina



micafungina



anidulafungina

FIGURA **40-3** Fórmula estrutural dos antifúngicos da classe das equinocandinas.

80% contra os 73,5% dos pacientes que receberam 400 mg diárias de fluconazol. Além disso, os pacientes que receberam a profilaxia com micafungina relataram menos efeitos adversos e menor incidência de interrupção do tratamento quando comparados com os pacientes que receberam a profilaxia com fluconazol.

Foi descoberto que a micafungina pode ser tão eficaz quando o fluconazol no tratamento de candidíase esofágica, com espectro semelhante de efeitos adversos em pacientes com HIV.[29] Estudo mais recente também mostrou nível comparável da eficácia terapêutica da micafungina contra candidemia e candidíase invasiva com a anfotericina B lipossomal, quando ambos os fármacos foram administrados por infusão intravenosa.[53] Comparado com a anfotericina B, o tratamento com a micafungina levou a números significativamente menores de efeitos adversos, como hipocalcemia, tremores, dores nas costas, reações relacionadas com a infusão e nefrotoxicidade. A micafungina é considerada uma adição bem tolerada ao armamento antifúngico. A micafungina é administrada na forma de infusões diárias de 150 mg no caso de candidíase esofágica e 50 mg para profilaxia contra fungos.

Anidulafungina

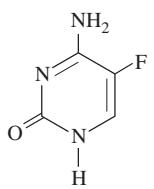
A anidulafungina é derivada do *Aspergillus nidulans*. É a mais recente adição aos antifúngicos da classe das equinocandinas aprovada para o tratamento de candidíase esofágica, candidemia e candidíase invasiva. A anidulafungina apresentou atividade antifúngica potente e de amplo espectro contra espécies de C*andida* e *Aspergillus*, incluindo espécies resistentes ao fluconazol.[67] Comparada com os antifúngicos derivados dos azóis, a anidulafungina foi mais eficaz *in vitro* contra C. *albicans*, C. *tropicalis*, C. *glabrata* e C. *krusei*, mas não contra C*andida famata* e C*andida parapsilosis*.[9] A anidulafungina também se mostrou mais eficaz do que a caspofungina contra *Aspergillus*.[68] Testes clínicos em larga escala confirmaram maior eficácia terapêutica da anidulafungina para o tratamento de candidíase invasiva quando comparada com o fluconazol.[69] A anidulafungina é administrada na forma de infusão intravenosa com dose diária de 100 mg para o tratamento de candidíase invasiva e 50 mg por dia para candidíase esofágica. Uma dose intermediária também é recomendada para o primeiro dia de tratamento.

Outros Fármacos Antifúngicos

Além dos fármacos antifúngicos mencionados anteriormente, inúmeros outros fármacos antifúngicos com mecanismos de ação diferentes e únicos serão discutidos a seguir: flucitosina, tiocarbamatos (tolnaftato e tolciclato), alilaminas (naftina e terbinafina) e griseofulvina. A flucitosina é usada na terapia combinada para o tratamento de micoses sistêmicas graves. Os tiocarbamatos, as alilaminas e a griseofulvina são primeiramente indicados para o tratamento de dermatofitoses como agentes tópicos ou sistêmicos.

Flucitosina

A flucitosina, análogo fluorado da citosina (5-fluorocitosina) (Fig. 40-4), é um agente antimicótico sintético eficaz por via oral para o tratamento de infecções fúngicas sistêmicas, particularmente de infecções causadas por leveduras. A flucitosina possui espectro de atividade restrito quando comparado com a anfotericina B e é ativa principalmente contra C*andida* e C*ryptococcus*. Também possui atividade sobre algumas espécies de *Cladosporium* e *Phialophora*, sendo que o último é o agente etiológico da cromoblastomicose.



Flucitosina

FIGURA **40-4** Fórmula estrutural da flucitosina.

A flucitosina penetra nas células fúngicas sensíveis através de uma citosina permease, onde é convertida a 5-fluoruracila pela citosina desaminase. A 5-fluoruracila é metabolizada mais adiante para a forma de 5-fluordesoxiuridina monofosfatada, inibidor competitivo da timidilato sintetase. A formação da timidina monofosfato, a partir da desoxiuridina monofosfato, é bloqueada, o que interfere na síntese de DNA; a 5-fluoruridina trifosfatada também é formada nas células fúngicas, o que leva à síntese de RNA defeituoso. A flucitosina apresenta toxicidade seletiva contra o fungo, pois as células de mamíferos não incorporam o fármaco ou o convertem em 5-fluoruracila.

A flucitosina é indicada para o tratamento de candidíase e criptococose sistêmicas; porém, frequentemente ocorre o desenvolvimento de resistência ao fármaco durante o tratamento dessas infecções. Os mecanismos de resistência incluem a diminuição da penetração da flucitosina nas células fúngicas (alteração da permeabilidade) e diminuição da produção de metabólitos ativos de nucleotídeos (diminuição da atividade da desaminase e de outras enzimas). Normalmente, a flucitosina é utilizada em combinação com a anfotericina B, o que parece resultar em aumento da penetração da flucitosina, resultando em efeito sinérgico contra determinadas doenças causadas por fungos. Talvez, o mais importante, é que permite redução da dose da anfotericina B.

A flucitosina é bem absorvida no trato gastrintestinal e a maior concentração no plasma é obtida dentro de 1 a 2 horas após a administração oral. O fármaco é amplamente distribuído pelo organismo. No fluido cerebroespinal, sua concentração corresponde de 65% a 90% da concentração no plasma. A flucitosina possui meia-vida de 3 a 6 horas e é eliminada pela urina sem modificações.

A principal toxicidade da flucitosina é a depressão da medula óssea, resultando em anemia, leucopenia e trombocitopenia. Esse efeito está relacionado com a dose utilizada e é reversível. Pelo fato de a flucitosina ser eliminada principalmente através dos rins, é aconselhável medir a concentração no plasma do fármaco periodicamente, principalmente por ser normalmente administrada com a anfotericina B, que é altamente nefrotóxica. A elevação das enzimas hepáticas no plasma e a hepatomegalia ocorrem em aproximadamente 5% dos pacientes tratados com flucitosina. Por último, a flucitosina pode causar náusea, êmese, diarreia e (raramente) enterocolite grave. Esses efeitos tóxicos podem ser resultado da formação e liberação da 5-fluoruracila pelos fungos e micróbios intestinais.

Fármacos antifúngicos da classe do tolnaftato e da alilamina

O tolnaftato é um tiocarbamato normalmente utilizado como agente antifúngico de uso tópico contra infecções fúngicas moderadas na pele e nas unhas dos pés, como tínea do pé, tínea inguinal, tínea do corpo, tínea da mão e tínea versicolor. Os dermatófitos sensíveis incluem *Malassezia furfur, Epidermophyton floccosum*, *Trichophyton mentagrophytes, Trichophyton tonsurans* e *Microsporum canis*. Entretanto, o tolnaftado geralmente não é eficaz contra leveduras como C. *albicans.*[12] Os efeitos adversos associados ao uso tópico do tolnaftato costumam ser leves e envolvem dermatite de contato. Sugere-se que o tolnaftato na forma de *spray* possa apresentar efeitos teratogênicos[26] e isto necessita de mais investigações para obtenção de resultados conclusivos.

O mecanismo de ação do tolnaftato envolve a inibição não competitiva da esqualeno epoxidase, que é uma enzima ligada à membrana e necessária para a conversão do acetato em esteróis e biossíntese do ergosterol. Esse mecanismo de ação do fármaco é comum a outra classe de antifúngicos denominada *alilaminas*, que inclui a naftifina e a terbinafina. A terbinafina é eficaz contra dermatófitos (espécies de *Microsporum*, *Trichophyton* e *Epidermophyton*) e mofo (espécies de *Aspergillus* e *Scopulariopsis*).[39] A terbinafina é altamente lipofílica e ceratofílica, e se acumula no estrato córneo da pele e das unhas. Assim como os antifúngicos da classe do tiocarbamato, as alilaminas podem ser utilizadas com eficiência para o tratamento de dermatofitose na pele e nas unhas. Os efeitos adversos da terbinafina incluem formas leves e transientes de sintomas gastrintestinais, exantemas, urticária, prurido e neutropenia, porém o fármaco geralmente é bem tolerado. A terbinafina é utilizada nas formas oral e tópica, enquanto a naftifina é utilizada somente de forma tópica.

Griseofulvina

A griseofulvina foi primeiramente isolada de *Penicillium griseofulvum dierckx*, em 1939, mas sua atividade antifúngica permaneceu desconhecida até 1946. Ela exerce atividade fungistática contra espécies de *Microsporum*, *Epidermophyton* e *Trichophyton* que infectam a pele, o cabelo ou as unhas. A griseofulvina interage com microtúbulos polarizados, causando a interrupção do ciclo mitótico e, eventualmente, da mitose do fungo.

A griseofulvina é amplamente absorvida pelo trato gastrintestinal; a micronização das partículas primárias do fármaco (Cap. 2) e sua ingestão com refeição gordurosa aumenta sua biodisponibilidade. Embora grande parte do fármaco absorvido seja inativado no fígado por meio da desalquilação, a meia-vida no plasma é relativamente longa (aproximadamente 20 horas), e a griseofulvina rapidamente alcança a pele, o cabelo e as unhas, onde se liga fortemente à queratina recém-sintetizada e inibe a invasão do fungo pela superfície de queratina. Efeitos adversos graves não são comuns, porém a griseofulvina pode induzir náusea, êmese, diarreia, fadiga, cefaleia e confusão mental. O fármaco também pode causar reações hematológicas e dermatológicas. Por ser indutor de enzimas do citocromo P450, a griseofulvina é contraindicada no caso de pacientes com porfiria intermitente aguda e pode apresentar inúmeras interações medicamentosas, diminuindo potencialmente a atividade de fármacos como a varfarina e contraceptivos orais. Seu uso diminuiu como resultado da propaganda de fármacos mais recentes para o tratamento de infecções fúngicas superficiais.

Tratamento da Candidíase Oral

A candidíase é o tipo mais comum de infecção fúngica na cavidade oral. Independentemente de qual fármaco é utilizado, é necessário que a terapia ocorra por duas semanas, sendo que talvez seja preciso aumentar o período de tratamento. O clotrimazol na forma de comprimidos mastigáveis, na maioria dos casos é altamente eficaz. Ao ser engolido, o clotrimazol pode levar ao aumento da concentração de enzimas hepáticas no plasma, o que raramente pode levar ao desenvolvimento de hepatite. Caso o paciente apresente doença hepática, ou risco mais elevado de toxicidade hepática (p. ex., alcoólatras), é preferível utilizar nistatina na forma de pastilhas orais ou líquida. No caso de doença mais extensa ou nos casos mais difíceis, como pacientes com AIDS, é indicada a terapia sistêmica com antifúngicos.[64,89]

O fluconazol na forma oral (100 a 200 mg/dia) é o principal fármaco de uso sistêmico utilizado no tratamento da candidíase oral. O risco de causar alterações hepáticas é menor com o fluconazol do que com o ultrapassado cetoconazol. [23] Caso a infecção seja resistente ao fluconazol, uma alternativa é o itraconazol na forma oral (200 mg/dia).[31] O posaconazol pode ser administrado oralmente a 400 mg duas vezes ao dia para o tratamento de candidíase oral resistente ao itraconazol ou fluconazol. O uso da caspofungina na forma intravenosa a 50 mg, é uma opção em casos mais graves, assim como a micafungina e anidulafungina. Em casos extremos, deve-se considerar o uso da anfotericina B na forma intravenosa.[31] A toxicidade desse fármaco deve ser cuidadosamente pesada; além disso, é essencial a consulta com especialista em doenças infecciosas. A cirurgia pode ser útil para a remoção de lesão condensada após a terapia médica. A ocorrência de candidíase oral com líquen plano é comum. Nesses casos, deve ser aplicado um fármaco antifúngico de uso tópico juntamente com um corticosteroide também de uso tópico. Sugere-se que, no caso de pacientes com líquen plano oral, o clotrimazol deva ser administrado juntamente com um esteroide de uso tópico como medida profilática contra a candidíase.[89] Clorexidina oral na forma líquida também pode ser útil no tratamento da candidíase oral.

AGENTES ANTIVIRAIS

Os avanços no controle farmacológico das infecções virais ficaram atrás das conquistas obtidas na quimioterapia de outras doenças

microbianas. O motivo para esse atraso, que também se aplica para o gerenciamento terapêutico de doenças neoplásicas (Cap. 42), tem sido a dificuldade em atingir o agente antiviral com grau adequado de toxicidade seletiva. Quando da Primeira Conferência de Agentes Antivirais, patrocinada pela New York Academy of Sciences, que ocorreu em 1965, não havia mais do que meia dúzia de cientistas nos Estados Unidos que acreditavam que antivirais seguros e eficazes poderiam ser identificados. Pelo fato de a replicação viral utilizar a maquinaria metabólica essencial para a função das células normais, parecia praticamente impossível descobrir agentes antivirais capazes de inibir o crescimento viral sem destruir a célula hospedeira.

Desde a Primeira Conferência de Agentes Antivirais, inúmeros eventos moleculares únicos da replicação viral foram identificados e explorados para o desenvolvimento de agentes antivirais seletivos. Os potenciais pontos de ataque incluem enzimas codificadas pelos vírus e outras proteínas que aparecem ao longo da replicação viral e que diferem das enzimas celulares correspondentes em células não infectadas. Os mediadores endógenos da imunidade antiviral são outra fonte em potencial de compostos antivirais. Embora o problema da toxicidade seletiva dos agentes antivirais permaneça como principal desafio, atualmente existe considerável otimismo com relação ao futuro da terapêutica viral, e muitos agentes antivirais seguros e eficazes já foram introduzidos.

FDA já aprovou mais de 40 agentes antivirais para uso clínico. Esses fármacos estão assinalados na Tabela 40-2, que inclui (1) amantadina e rimantadina para profilaxia e tratamento de infecções causadas pelo vírus *influenza* A e oseltamivir e zanamivir para profilaxia e tratamento das infecções causadas pelos vírus da *influenza* A e B; (2) idoxuridina, vidarabina e trifluridina para o tratamento de doenças oculares de natureza herpética; (3) aciclovir, valaciclovir, famciclovir, penciclovir, ganciclovir e foscarnete para o tratamento de diversas infecções sistêmicas e localizadas causadas pelo grupo dos herpesvírus; (4) ribavirina, agente de amplo espectro para o tratamento de bronquiolite e pneumonia causadas pelo vírus sincicial respiratório; (5) interferonas para o tratamento de infecções causadas pelo papilomavírus e hepatite crônica; e (6) três classes de agentes antivirais para o controle da infecção pelo HIV (dois grupos são inibidores da transcriptase reversa).

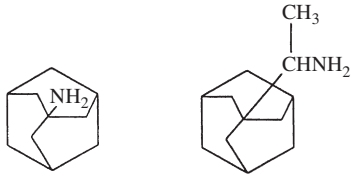
Agentes Anti-*influenza*

O ciclo replicativo dos vírus *influenza*, representante dos vírus RNA, tem sido extensivamente estudado durante as últimas duas décadas. Após penetrar no citoplasma das células por endocitose, a proteína viral M2 permite o influxo de íons de hidrogênio para o interior do vírion, resultando no desnudamento do vírion. Esse processo de desnudamento induz a liberação do complexo da ribonucleoproteína (RNP) no citoplasma. Então, os RNAs virais (RNAv) entram no núcleo da célula, dando início à fabricação de progênies de RNAv, que expressam proteínas estruturais e não estruturais do vírus. Esses RNAv e as proteínas são montados na forma de vírions que, eventualmente, serão liberados das células infectadas. Inúmeros fármacos antivirais foram desenvolvidos com a finalidade de interromper esse ciclo replicativo e vêm sendo usados para o tratamento e a profilaxia da gripe causada pelos vírus *influenza* do tipo A ou B. A amantadina e a rimantadina inibem a função da proteína M2 e, com isso, evitam o processo de desnudamento do vírus. O oseltamivir e o zanamivir são conhecidos por inibirem a atividade da neuraminidase viral, resultando no bloqueio da liberação da progênie viral da célula infectada.

Amantadina e rimantadina

A amantadina e a rimantadina são aminas tricíclicas sintéticas (Fig. 40-5). Em 1966, a amantadina tornou-se o primeiro agente antiviral licenciado para uso geral nos Estados Unidos. A rimantadina é um análogo estrutural da amantadina, no qual o grupamento amino é substituído por um grupo α-aminoetil. Eles também possuem perfil farmacológico semelhante.

A amantadina inibe a replicação dos vírus *influenza* A, *influenza* C, Sendai e pseudorraiva. Porém, não se observa nenhuma inibição para os vírus *influenza* B, *parainfluenza* dos tipos 1 a 3, da caxumba e da doença de Newcastle. Diferentes cepas do vírus *influenza* A apresentam sensibilidade para a amantadina que variam em até 100 vezes.[51]



Amantadina **Rimantadina**

FIGURA **40-5** Fórmulas estruturais da amantadina e da rimantadina.

Embora o mecanismo pelo qual a amantadina inibe a replicação viral ainda não tenha sido totalmente determinado, sugere-se que a amantadina inibe ou atrase o processo de desnudamento que precede a transcrição primária. Especificamente, ela bloqueia a ação da proteína viral M2 que facilitaria a dissociação do complexo ribonucleoproteico anterior à replicação e das alterações conformacionais na hemaglutinina após a tradução. A amantadina não apresenta nenhum efeito específico na atividade da RNA polimerase RNA-dependente do vírus *influenza* A.

O cloridrato de amantadina é um composto solúvel em água e é rapidamente absorvido pelo trato gastrintestinal. O pico de concentração no plasma é atingido entre 2 e 4 horas; a concentração no pulmão é, aproximadamente, dois terços da concentração no plasma. A amantadina é eliminada na urina com meia-vida de eliminação de cerca de 15 horas.

A amantadina está disponível na forma de cápsulas ou xarope, e é administrada oralmente para a prevenção da infecção pelo vírus *influenza* A. A profilaxia com a amantadina reduz a taxa de infecção em pelo menos 50% e de doença em pelo menos 60%. A eficácia da amantadina após o surgimento dos sintomas de gripe não é tão boa quanto sua atividade profilática. Mais recentemente, tem-se utilizado um *spray* em aerossóis de amantadina para o tratamento do vírus *influenza*. Embora o uso reduza significativamente alguns sintomas respiratórios causados pelo *influenza*, nenhum efeito é observado sobre a febre, ou outros sintomas constituintes do quadro clínico ou na medição da função pulmonar.

Efeitos adversos dose-dependentes da amantadina são observados em 3% a 30% dos pacientes, incluindo nervosismo, tontura, dificuldade de concentração, insônia e depressão. Os sintomas geralmente aparecem 48 horas após o início do uso do fármaco e desaparecem rapidamente após o término do tratamento. Essa capacidade da amantadina de afetar a transmissão dopaminérgica no sistema nervoso central (SNC) (Cap. 15) é amplamente responsável pelos distúrbios no SNC. Durante a época de *influenza* em 2005-2006, o vírus *influenza* A adquiriu resistência à amantadina e rimantadina. Atualmente, esses agentes não são recomendados para profilaxia ou tratamento da *influenza*. Tanto a amantadina quanto a rimantadina demonstraram atividade moderada sobre algumas cepas do vírus *influenza* aviário, mas não contra a maioria dos sorotipos de H5N1 que causaram as epidemias no continente asiático.

Oseltamivir e zanamivir

O oseltamivir e o zanamivir são inibidores da neuraminidase viral eficazes contra os sintomas associados à infecção pelos vírus *influenza* A e B. Sendo administrado oralmente, o oseltamivir reduz a gravidade e a duração dos sintomas causados pelos vírus *influenza*, e pode reduzir a incidência de complicações no trato respiratório superior. O zanamivir pode ser inalado e é utilizado para o tratamento de infecções agudas sem complicações causadas pelos vírus *influenza* A e B. Esses fármacos são eficazes quando administrados em até 48 horas após o surgimento dos sintomas. Entretanto, quanto mais cedo se começa a terapia, mais eficazes eles são. Para profilaxia contra a doença associada ao vírus *influenza*, o oseltamivir ou o zanamivir parecem ser eficazes quando administrados uma ou duas vezes ao dia. Pode ocorrer resistência aos fármacos, porém resistência ao oseltamivir e ao zanamivir raramente é descrita em indivíduos imunocompetentes. Os efeitos

TABELA **40-2**

Espectro Antiviral, Mecanismos de Ação e Usos Clínicos de Alguns Agentes Antivirais

AGENTE	ESPECTRO ANTIVIRAL	MECANISMO DE AÇÃO	USOS CLÍNICOS
Agentes Anti-*influenza*			
Amantadina, rimantadina	Vírus da *influenza* A e B	Bloqueia o processo de desnudamento	Profilaxia da infecção causada pelo *influenza* A
Oseltamivir e zanamivir	Vírus da *influenza* A e B	Inibe a atividade da neuraminidase viral	Profilaxia e tratamento de infecções causadas pelos vírus da *influenza* A e B
Vacina para *influenza*	Vírus da *influenza* A e B	Produção de anticorpos	Profilaxia da infecção causada pelos vírus da *influenza* A e B
Agentes Anti-herpesvírus			
Idoxuridina	HSV	Inibição da síntese de DNA	Uso tópico para ceratite herpética e ceratoconjuntivite
Vidarabina	HSV	Inibição da síntese de DNA	Uso tópico para ceratite herpética e ceratoconjuntivite; tratamento de encefalite herpética
Trifluridina	HSV	Inibição da síntese de DNA	Uso tópico para ceratite herpética e ceratouveíte
Aciclovir, valaciclovir	HSV e VZV	Inibição da síntese de DNA	Tratamento de herpes genital primário e recorrente, encefalite herpética, infecções herpéticas mucocutâneas em pacientes imunocomprometidos, infecção herpética em neonatos, infecções causadas pelo VZV e profilaxia para o CMV
Famciclovir	HSV e VZV	Inibição da síntese de DNA	Uso oral para tratamento de infecção pelo VZV e infecções herpéticas recorrentes
Penciclovir	HSV	Inibição da síntese de DNA	Uso tópico para tratamento de herpes labial recorrente
Foscarnete	HSV, VZV e CMV	Inibição da síntese de DNA	Tratamento de retinite causada pelo CMV e de infecções causadas por cepas resistentes ao aciclovir de HSV e VZV
Ganciclovir	CMV	Inibição da síntese de DNA	Tratamento de retinite causada pelo CMV e prevenção de colite e esofagite causadas pelo CMV
Cidofovir	CMV e HSV	Inibição da síntese de DNA	Tratamento de ceratite causada pelo CMV e lesões causadas pelo HSV
Formivirsen	CMV	Inibição da função do RNAm viral	Tratamento de retinite causada pelo CMV em pacientes aidéticos
Agentes Anti-hepatite Viral			
Interferona alfa e alfa-2b	HCV e HPV	Estimulação da síntese de proteínas antivirais	Tratamento de infecções causadas por HBV e HCV e verrugas genitais refratárias
Agentes contra o Vírus Sincicial Respiratório			
Ribavirina	RSV	Inibição da síntese do RNAm e de purinas	Tratamento de pneumonia e bronquite causada pelo RSV
Agentes Anti-HIV			
Inibidores da transcriptase reversa*	HIV	Inibição da síntese de DNA	Tratamento de infecções causadas por HIV e AIDS
Inibidores de protease†	HIV	Bloqueia a protease do HIV	Tratamento de infecções causadas por HIV e AIDS
Inibidor de fusão — enfuvirtida	HIV	Bloqueia a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula hospedeira	Tratamento de infecções causadas por HIV e AIDS
Vacina para o Papilomavírus			
Vacina quadrivalente recombinante do papilomavírus humano	HPV	Produção de anticorpos contra o HPV	Prevenção de doenças (p. ex., verrugas genitais; lesões pré-cancerígenas cervicais, vaginais ou vulvais; e câncer cervical) associadas a infecção pelo HPV

*Inclui inibidores nucleosídicos (p. ex., zidovudina, 2′,3′-dideoxi-inosina, didanosina, estavudina e lamivudina) e não nucleosídicos (p. ex., nevirapina e efavirenz).

†Inclui fármacos como saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir e amprenavir.

AIDS, síndrome da imunodeficiência adquirida; *CMV*, citomegalovírus; *HBV*, vírus da hepatite B; *HCV*, vírus da hepatite C; *HIV*, vírus da imunodeficiência humana adquirida; *HPV*, papilomavírus humano; *HSV*, vírus herpes simples; *RSV*, vírus sincicial respiratório; *VZV*, vírus da varicela-zóster.

adversos mais comuns incluem náusea e êmese com o oseltamivir e desconforto nasal e broncospasmo com o zanamivir.

Pelo fato de tanto o oseltamivir quanto o zanamivir reduzirem a eficiência clínica das vacinas atenuadas intranasais contra o *influenza*, como a FluMis® (nos EUA).o tratamento deve ser interrompido pelo menos 48 horas antes do uso dessas vacinas e não deve ser reiniciado por pelo menos duas semanas.[5,16] Ambos os fármacos são eficazes estirpes do vírus *influenza* aviário e podem ser utilizados para profilaxia e tratamento inicial de infecções causadas pelo H5N1.

Vacina contra influenza

O método mais eficaz para prevenir infecção causada pelos vírus *influenza* A e B é a imunização anual. Existem dois tipos de vacina disponíveis contra o vírus *influenza* nos Estados Unidos: a vacina trivalente inativada e a vacina atenuada intranasal. Geralmente, a vacinação é recomendada para mulheres grávidas; indivíduos com mais de 50 anos; indivíduos com mais de 5 anos, porém com condição médica crônica; babás de crianças com idade inferior a 6 anos; e profissionais de saúde.[4]

Aproximadamente 2 semanas após a imunização, os anticorpos contra o vírus *influenza* atingem níveis protetores e persistem por 6 meses.[62] O local da imunização pode ficar dolorido, porém outros efeitos adversos não são comuns. Entretanto, um estudo demonstrou que porção significativa dos pacientes que receberam a vacina atenuada monstraram presença de cepa virótica, porém o pico do título foi menor que o da dose infecciosa.[75]

Agentes Anti-herpéticos

Muitos herpesvírus diferentes podem causar doenças em humanos. Entre eles, os vírus herpes simples (HSV), vírus herpes-zóster (HZV) e citomegalovírus (CMV) são os principais herpesvírus causadores de infecções. São vírus cujo material genético é o DNA. A replicação viral e a reprodução nas células são muito bem conhecidas, como se vê na Figura 40-6. A maioria dos agentes anti-HSV inibe a replicação do DNA viral. Os HSV causam doenças na região orofacial, nos olhos, na pele, nos órgãos genitais e no cérebro, resultando em estomatite herpética primária, herpes labial recorrente, ceratite herpética, infecções herpéticas cutâneas, herpes genital e encefalite herpética. A infecção primária pelo vírus da varicela-zóster (VZV) causa varicela (catapora), que pode levar à indução de herpes-zóster ou cobreiro em indivíduos com idade superior a 60 anos. A infecção pelo CMV pode causar retinite em 20% a 25% dos indivíduos com AIDS e pode causar colite e esofagite em pacientes aidéticos.

Com exceção do foscarnete e das vacinas, os fármacos eficazes contra os herpesvírus são análogos de purinas ou pirimidinas que são convertidos em nucleotídeos ativos por enzimas celulares ou específicas do vírus. Os fármacos que são ativados por enzimas codificadas pelos vírus e que inibem um evento molecular específico da replicação viral, como o aciclovir, o valaciclovir e o penciclovir, são os agentes mais seletivos disponíveis atualmente.

Agentes antivirais antivírus herpes simples

Idoxuridina. A idoxuridina foi sintetizada em 1959 como parte de um programa anticâncer e rapidamente se descobriu sua atividade antiviral contra o HSV. A idoxuridina é análoga da timidina, com um átomo de inosina no lugar de um grupamento metil no átomo de carbono 5 (Fig. 40-7). Pelo fato de o iodo apresentar o mesmo tamanho (raio) que o grupamento metil, a idoxuridina é rapidamente fosforilada a idoxuridina monofosfato pela timidino quinase. A idoxuridina monofosfato é metabolizada até a forma trifosfato e é incorporada ao DNA viral e celular. Inúmeras enzimas envolvidas na biossíntese do DNA, como a timidino quinase, timidilato quinase e DNA polimerase, são inibidas pela idoxuridina e suas formas fosforiladas. Provavelmente, a atividade antiviral da idoxuridina está relacionada com as consequências biológicas adversas da incorporação da idoxuridina ao DNA viral: quebra do cromossomo e alteração da síntese de proteínas virais. A incorporação da idoxuridina ao DNA de células normais não infectadas é semelhantemente responsável pela toxicidade do fármaco.

In vitro, a idoxuridina demonstra atividade antiviral contra vários vírus que dependem de DNA, porém o uso clínico da solução e da pomada de idoxuridina é limitado ao tratamento da ceratite causada pelo HSV e pelo vírus vaccínia (sendo que, para o último, não possui a aprovação da FDA). A resistência viral comumente se desenvolve durante a terapia; a idoxuridina é rapidamente inativada por desaminases ou nucleotidases.

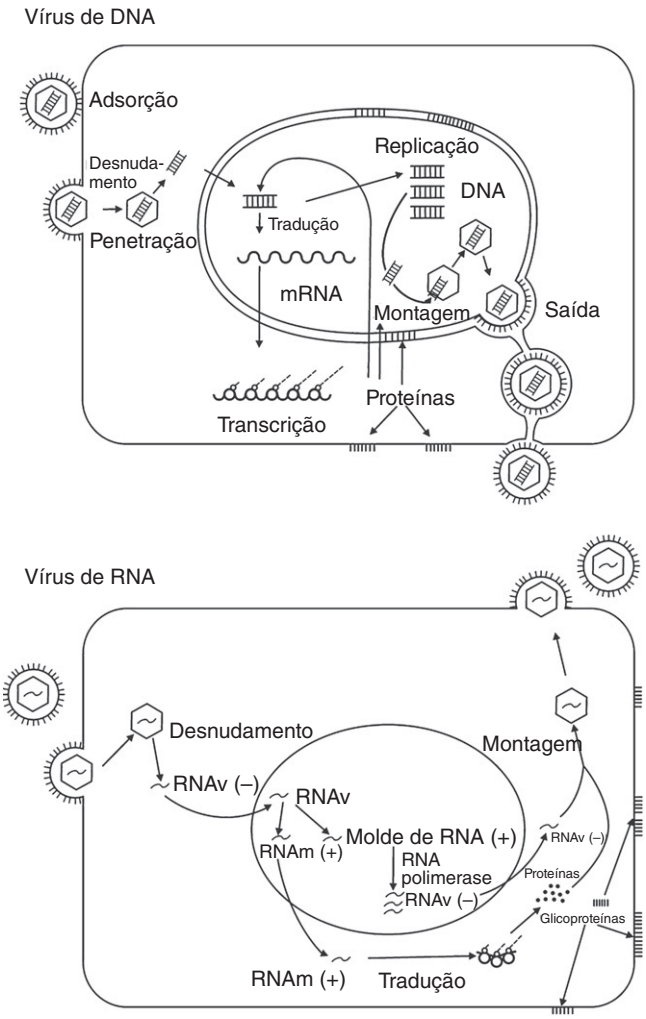


FIGURA **40-6** Replicação viral e reprodução dos vírus de DNA e RNA. *RNAm*, RNA mensageiro; *RNAv*, RNA viral.

A aplicação tópica da idoxuridina na conjuntiva pode causar irritação local, dermatite de contato, ceratopatia ponteada (que pode estar mais relacionada com a progressão da doença do que com o fármaco), embaçamento da córnea, fotofobia e lacrimejamento. Além desses efeitos indesejáveis, a idoxuridina causa danos aos cromossomos em culturas de células e atrapalha o desenvolvimento embrionário em animais após a administração tópica nos olhos.

Vidarabina. A vidarabina (adenosina arabinosídeo) é análoga da adenosina, originalmente sintética, porém subsequentemente encontrada em culturas de *Streptomyces antibioticus*. Na vidarabina, o grupamento da D-ribose é substituído pela arabinose (Fig. 40-7). A vidarabina apresenta espectro de atividade antiviral, *in vitro*, contra muitos vírus de DNA (p. ex., grupos dos herpesvírus e dos poxvírus) e para alguns vírus oncogênicos de RNA (oncornavirus). Estudos indicam que a atividade biológica da vidarabina pode ser atribuída a derivados fosforilados, como mostrado na Figura 40-8, que inibe as DNA polimerases virais. Entretanto, a porcentagem de vidarabina fosforilada após infusão intravenosa é limitada, e grande parte do fármaco é rapidamente metabolizada (a meia-vida média no plasma é de 3,5 horas) pela adenosina

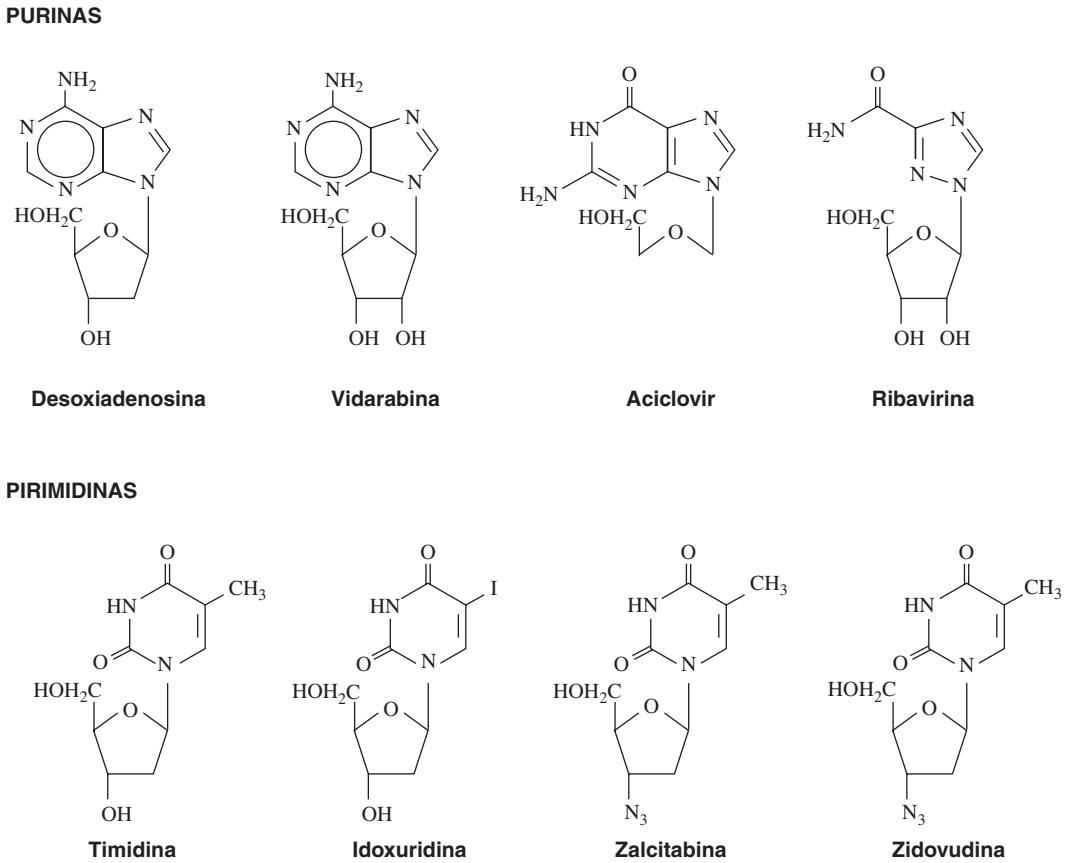


FIGURA **40-7** Fórmulas estruturais da desoxiadenosina, timidina e alguns fármacos antivirais nucleosídicos.

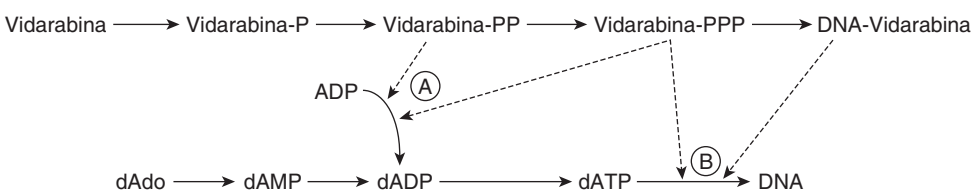


FIGURA **40-8** Mecanismo de ação da vidarabina. *Linha superior,* Fosforilação sequencial da vidarabina por enzimas celulares e sua incorporação ao DNA viral. *Linha inferior,* Conversão da desoxiadenosina (*dAdo*) a desoxiadenosina monofosfato (*dAMP*), difosfato (*dADP*) e trifosfato (*dATP*) e a síntese do DNA viral normal. *A*, Vidarabina difosfato (*-PP*) e trifosfato (*-PPP*) inibem a produção de dADP dependente da nucleotídeo redutase. *B*, Vidarabina trifosfato e vidarabina incorporada ao DNA bloqueiam a síntese posterior de DNA por meio da inibição da atividade das DNA polimerases e da desoxinucleotídeo transferase terminal.

desaminase à forma de arabinosil-hipoxantina, que é 60 vezes menos potente que a vidarabina. Por causa da baixa solubilidade em água do composto e da pouca absorção pelo trato gastrintestinal, a vidarabina deve ser administrada por infusão intravenosa prolongada de soluções diluídas.

O tratamento tópico com a pomada de vidarabina é utilizado para a ceratite causada pelos HSV, sendo esse o seu principal uso.[85] Parece ser superior à idoxuridina, pois é tão eficaz quanto, porém é menos sensibilizante (alergênico), menos irritante para os olhos e mostra menor probabilidade para a ocorrência de resistência viral. A infusão intravenosa da vidarabina é eficaz para o tratamento de encefalite herpética e é utilizada para o controle de infecções causadas pelo VZV em pacientes imunocomprometidos; porém o aciclovir substituiu a vidarabina nesses casos. Já foi relatado que a aplicação tópica de vidarabina para o tratamento de herpes labial recorrente e herpes genital não apresenta relevância terapêutica.

Os principais efeitos tóxicos da vidarabina estão associados a seus derivados fosforilados e sua ação na síntese de DNA. Respostas adversas à vidarabina administrada por via parenteral incluem distúrbios gastrintestinais (náusea, êmese e diarreia), manifestações no SNC (tontura, confusão e ataxia) e distúrbios hematológicos (hiperbilirrubinemia e leucopenia). Assim como outros fármacos que afetam a síntese do DNA, a vidarabina é potencialmente teratogênica e carcinogênica. Os efeitos adversos da aplicação tópica são semelhantes aos efeitos descritos para a idoxuridina.

Trifluridina. A trifluridina (trifluortimidina) é um derivado da idoxuridina em que o átomo de inosina é substituído por um grupamento trifluormetil. A trifluridina apresenta atividade antiviral contra inúmeros vírus de DNA, incluindo o HSV, a vaccínia e o adenovírus. Dentre as vantagens da trifluridina com relação à idoxuridina estão a potência 10 vezes maior contra ceratite herpética, além de ser mais de 10 vezes mais hidrossolúvel do que a idoxuridina. Mais recentemente, alguns estudos também sugeriram que a trifluridina pode ser eficaz em pacientes que previamente não apresentaram resposta ao tratamento com idoxuridina ou vidarabina.

O mecanismo de ação antiviral da trifluridina foi primeiramente estudado independentemente dos seus efeitos contra o vírus vaccínia. A trifluridina é fosforilada a trifluridina monofosfato, difosfato e trifosfato pela timidino quinase e timidilato quinase viral ou celular. A trifluridina trifosfato é preferencialmente incorporada ao DNA viral, produzindo efeitos semelhantes aos causados pela idoxuridina. As principais reações tóxicas estão associadas à inibição da timidino sintetase celular pela trifluridina monofosfato.[43]

A trifluridina, comercializada na forma de solução oftálmica a 1%, é o fármaco de escolha para o tratamento de ceratite herpética superficial. Reações tóxicas à trifluridina são incomuns e, quando ocorrem, geralmente são leves, consistindo em sensação de ardor durante a aplicação e edema na pálpebra. Reações de hipersensibilidade (alérgicas) são raras. A trifluridina é potencialmente mutagênica e carcinogênica; porém o risco a partir da aplicação na conjuntiva é pequeno.

Aciclovir e valaciclovir. O aciclovir é produto de uma pesquisa científica revolucionária voltada para a síntese de compostos cuja função é mimetizar os substratos da adenosina desaminase, que é uma enzima essencial para o metabolismo do ácido nucleico. (Embora seja provado que o aciclovir não atua por meio da inibição dessa enzima, outros fármacos foram desenvolvidos com esse propósito.) O aciclovir é análogo da guanosina, ou desoxiguanosina, no qual dois átomos de carbono estão ausentes do constituinte da ribose (Fig. 40-7). O aciclovir é eficaz contra herpesvírus como HSV, VZV e CMV. Como agente anti-herpético, o aciclovir é 160 vezes mais potente que a vidarabina e 10 vezes mais potente que a idoxuridina.

O valaciclovir é o L-valil éster do aciclovir. Como pró-fármaco, o valaciclovir é rapidamente absorvido após ingestão oral e convertido em aciclovir durante sua primeira passagem pelo intestino e pelo fígado. As ações e os efeitos farmacológicos do valaciclovir e do aciclovir são praticamente idênticos.

Os mecanismos de ação antiviral do aciclovir são bem conhecidos (Fig. 40-9). O análogo de nucleosídeo é fosforilado à forma de aciclovir monofosfato pela timidino quinase codificada pelos herpesvírus, e posteriormente fosforilado por outras enzimas a aciclovir difosfato e trifosfato. O aciclovir trifosfato atua inibindo a DNA polimerase viral e levando ao término da síntese da cadeia de DNA viral à medida que o nucleotídeo artificial é incorporado ao DNA. Nas células não infectadas do hospedeiro, a fosforilação do aciclovir ocorre até determinado limite. O aciclovir trifosfato inibe 10 a 30 vezes mais a DNA polimerase dos HSV do que a DNA polimerase das células de mamíferos.[33]

A biodisponibilidade do aciclovir após administração oral é apenas de aproximadamente 20%. O pico de concentração no plasma, que ocorre 2 horas após a ingestão, é suficiente apenas para a profilaxia e o tratamento de infecções altamente sensíveis como o herpes genital. A infusão intravenosa pode produzir título sanguíneo maior, necessário para infecções mais resistentes. A meia-vida plasmática do aciclovir varia de 2 a 5 horas em indivíduos normais, porém é de aproximadamente 20 horas em pacientes com falência renal. A eliminação do aciclovir ocorre principalmente por meio da filtragem glomerular e secreção tubular, sendo que 90% da dose eliminada é recuperada na forma da molécula principal.

A FDA aprovou o uso da pomada de aciclovir para o tratamento da infecção primária de herpes genital e para o tratamento da infecção primária e recorrente de lesões herpéticas mucocutâneas, que não apresentam risco de morte em pacientes imunocomprometidos. Embora médicos e dentistas venham utilizando o aciclovir tópico para o alívio sintomático de herpes labial recorrente em pacientes com sistema imunológico normal, existem poucas evidências de que essa prática realmente tenha esse efeito.[73] O aciclovir oral é utilizado para a prevenção e o tratamento de herpes genital recorrente e tratamento de infecções causadas pelo VZV. A terapia oral também tem-se mostrado eficaz em prevenir a reativação do HSV em pacientes imunocomprometidos.[6] O aciclovir administrado por via parenteral mostrou-se eficiente no tratamento de infecções mucocutâneas crônicas e recorrentes causadas pelos HSV em pacientes imunocomprometidos, de infecções causadas pelo VZV (catapora e herpes-zóster – cobreiro) e encefalite herpética.[28,84,87,88] Atualmente, o valaciclovir é indicado para o tratamento de infecções causadas pelo VZV e de herpes genital recorrente.

Pelo fato de o aciclovir ter ampla utilização clínica, tem-se dado muita atenção a relatórios sobre a facilidade da emergência de mutantes de HSV resistentes ao aciclovir.[21,36] Os mecanismos específicos de resistência viral contra o aciclovir incluem (1) perda da atividade da timidino quinase viral, (2) surgimento de uma timidino quinase viral com especificidade para substrato alterada e (3) expressão alterada da atividade da DNA polimerase. Embora os primeiros dois mecanismos sejam responsáveis pela maioria das cepas resistentes isoladas em laboratório, a virulência diminui com alterações da atividade da timidino quinase. A infectividade total parece ser mantida em cepas mutantes que possuem uma DNA polimerase resistente à ligação com o aciclovir.

Não foi relatada nenhuma toxicidade grave associada ao uso do aciclovir tópico ou oral. Os efeitos adversos mais comuns durante o uso do aciclovir por via oral por 3 a 6 meses são cefaleia, diarreia, náusea e êmese, artralgia e vertigem. A injeção intravenosa do aciclovir pode induzir flebite local, náusea e êmese, diaforese, exantemas e hipotensão. Efeitos adversos graves, como nefrotoxicidade ou encefalopatia, ocasionalmente ocorrem após a administração intravenosa do aciclovir.

Penciclovir. O penciclovir é um análogo nucleosídico de guanina estruturalmente relacionado com o aciclovir. É menos potente que o aciclovir como inibidor da DNA polimerase, porém sua forma trifosfatada atinge concentrações muito mais elevadas que as obtidas pelo aciclovir e persiste intracelularmente por mais tempo (meia-vida de 7 a 20 horas). O espectro de ação é similar ao do aciclovir. Herpesvírus resistentes ao aciclovir, por causa da redução da atividade da timidino quinase, também são resistentes ao penciclovir. Um creme de penciclovir a 1% está disponível para apli-

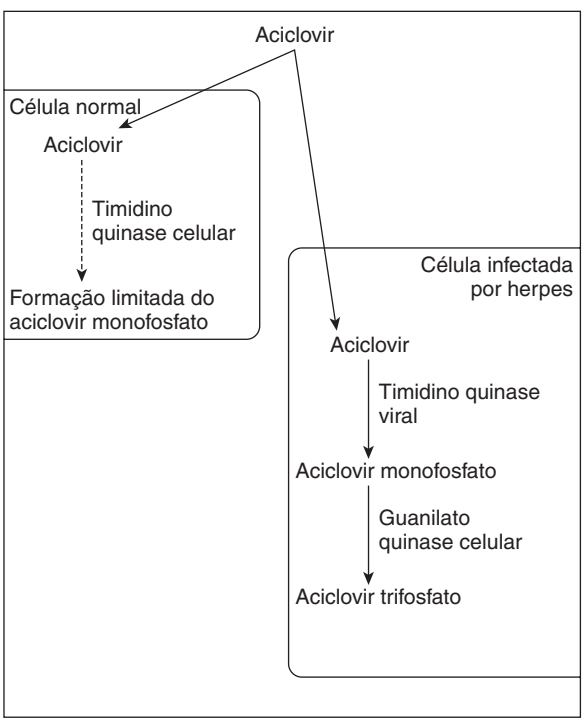


FIGURA **40-9** Fosforilação seletiva do aciclovir pela timidino quinase viral e subsequente fosforilação a aciclovir trifosfato pela guanilato quinase celular. A fosforilação preferencial do aciclovir nas células infectadas pelos herpesvírus e inibição seletiva da DNA polimerase viral pelo aciclovir trifosfato por causa da seletividade do fármaco; a inibição do crescimento de células não infectadas pode necessitar de concentração 3.000 vezes maior do fármaco do que para a inibição da multiplicação viral.

cação tópica no tratamento de herpes labial recorrente. Pode ser topicamente aplicado em lesões herpéticas recorrentes a cada 2 horas por até 4 dias. Estão sendo realizados testes clínicos envolvendo outras utilizações para o penciclovir.[86]

Foscarnete. O foscarnete é um fosfonoformato análogo do pirofosfato. É intensamente ativo contra HSV, CMV, outros herpesvírus e HIV-1. Este fármaco inibe a DNA polimerase herpética ao bloquear o local de ligação do pirofosfato na enzima. Inibe a síntese do DNA complementar ao RNA do HIV-1 por meio da supressão da atividade da transcriptase reversa. O foscarnete é aproximadamente 100 vezes mais seletivo para a DNA polimerase dos herpesvírus do que para a DNA polimerase de mamíferos.

O foscarnete foi aprovado pela FDA para o tratamento de infecções causadas por HSV resistentes ao aciclovir em pacientes aidéticos e retinite causada por CMV em pacientes imunocomprometidos.[31] Este fármaco também é clinicamente eficaz em infecções causadas por VZV resistentes ao aciclovir e pelo HIV-1. É muito ionizado e deve ser administrado por infusão venosa lenta (1 hora no mínimo) a cada 8 horas.

O foscarnete possui dois problemas principais: toxicidade renal e distúrbio dos eletrólitos. A nefrotoxicidade ocorre em algum nível em todos os pacientes tratados com o foscarnete. Os danos renais geralmente são reversíveis, porém nefrite e necrose podem levar à perda permanente da função renal. O foscarnete liga-se a cátions divalentes causando hipocalcemia dose-dependente, com possíveis parestesias, espasmos musculares, tetania e convulsões. Também pode ocorrer hipomagnesemia e distúrbio nas concentrações de fosfato. A toxicidade do foscarnete pode manifestar-se também por meio de mal-estar, náusea e êmese, fadiga, cefaleia, úlceras genitais, distúrbios do SNC, anemia, leucopenia e disfunção renal.

Docosanol. O docosanol é um álcool de cadeia longa e saturada e foi aprovado pela FDA para tratamento sem receita médica de herpes labial. *In vitro*, previne a infecção por vírus envelopados ao inibir a fusão do envelope viral com a membrana plasmática da célula hospedeira. Em testes clínicos, o docosanol, disponível na forma de um creme a 10%, permitiu cura mais rápida das lesões de herpes labial recorrente quando comparado com o grupo placebo, quando o docosanol foi aplicado topicamente ao primeiro sinal de recorrência.

Agentes anticitomegalovírus

Muitos fármacos foram aprovados pela FDA para controle de infecções causadas por CMV, incluindo ganciclovir, valganciclovir, foscarnete, cidofovir e formivirsen.

Ganciclovir e valganciclovir. O ganciclovir (9-[1,3-diidroxi-2-propoxi metil]-guanina) é análogo hidroximetilado do aciclovir. O valganciclovir é pró-fármaco do ganciclovir. Assim como o aciclovir, o ganciclovir é fosforilado na forma de ganciclovir monofosfatado pela timidino quinase viral, e posteriormente fosforilado à forma trifosfatada.[20,72] O ganciclovir trifosfato inibe a DNA polimerase viral. Esse agente é mais potente que o aciclovir contra HSV, CMV e VZV, porém a citotoxicidade do ganciclovir também é muito maior.

O uso sistêmico do ganciclovir é indicado para o tratamento de infecções com risco de morte e risco de perda de visão causada pelo CMV, principalmente a retinite causada pelo CMV em pacientes imunocomprometidos.[58] O ganciclovir também é eficaz para o tratamento de algumas infecções causadas por HSV resistente ao aciclovir (com DNA polimerase mutante). O fármaco pode causar aspermia em animais e é potencialmente carcinogênico e teratogênico. Os efeitos adversos graves mais comuns do ganciclovir são granulocitopenia e trombocitopenia, efeitos esses nem sempre reversíveis após o término de sua administração.

Por causa da sua baixa biodisponibilidade oral (<10%), o ganciclovir é administrado por via intravenosa para o tratamento de doença ativa; a administração por via oral pode ser utilizada para prevenir a recidiva após a supressão da infecção. Estudos mais recentes mostraram que o valganciclovir apresenta biodisponibilidade oral 10 vezes maior quando comparado com o ganciclovir, tornando possível a substituição do ganciclovir por via intravenosa por este fármaco.[70] A meia-vida no plasma do ganciclovir é de aproximadamente 3 horas, com eliminação do fármaco inalterado pelos rins como principal método de eliminação.

Cidofovir. O cidofovir é um análogo da citidina que é convertido em cidofovir difosfato, resultando na inibição da DNA polimerase. A forma difosfatada do fármaco persiste na célula, o que permite intervalo maior entre as doses. O cidofovir é pouco absorvido por via oral e é administrado na forma tópica ou intravenosa. É utilizado para o tratamento de retinite causada por CMV em pacientes aidéticos.

Formivirsen: Formivirsen é um oligonucleotídeo antissenso que se liga a RNA mais específicos e inibe a síntese de proteínas virais. É usado topicamente para tratar a retinite causada por CMV em pacientes com AIDS.

Agentes antivirais antivacirela-zóster

Aciclovir, valaciclovir, famciclovir e foscarnete estão disponíveis para o controle de infecções causadas pelo VZV.

Famciclovir. O famciclovir é um éster e pró-fármaco que é convertido em penciclovir durante sua passagem da circulação intestinal para a sistêmica. O espectro de ação é semelhante ao do aciclovir; os herpesvírus que são resistentes ao aciclovir pela redução da atividade da timidino quinase também são resistentes ao penciclovir. O famciclovir é aprovado atualmente para o tratamento de infecções localizadas agudas causadas pelo VZV e HSV.

Vacina para herpes-zóster. Mais recentemente, a FDA aprovou uma vacina atenuada do vírus da varicela-zóster (Zostavax® – nos EUA) para a prevenção de herpes-zóster em indivíduos com idade superior a 60 anos de idade. O VZV persiste de forma latente nos gânglios sensoriais após a infecção primária. O VZV latente pode ser reativado e levar ao quadro de varicela. Nos Estados Unidos, mais de 90% dos adultos tiveram varicela e apresentam risco de desenvolvimento de herpes-zóster, e mais de 1 milhão de novos casos de herpes-zóster são registrados nos Estados Unidos a cada ano. A vacina aumenta a imunidade celular específica para o VZV, o que inibe a reativação do VZV latente.[56] A vacina reduz a gravidade e a duração do desconforto e da dor causados pelo VZV em até 61%.[63]

Agentes antivirais antivírus sincicial respiratório

Ribavirina. A ribavirina é um triazol sintético análogo da guanosina com amplo espectro de atividade antiviral (incluindo vírus de DNA e RNA). A ribavirina exerce múltiplas ações. Inibe diretamente a guanina desaminase, e seu metabólito, a ribavirina 5´-fosfato, inibe a inosina monofosfato desidrogenase e a formação de guanosina 5´-trifosfato. A forma trifosfatada da ribavirina, que é a forma predominante no ambiente intracelular, interfere com a atividade de transcriptase do RNAm viral.

Embora a ribavirina apresente amplo espectro de atividade antiviral *in vitro*, atualmente sua aprovação nos Estados Unidos é limitada ao uso na forma de aerossóis para o tratamento de bronquite e pneumonia causadas pelo vírus sincicial respiratório em crianças e em alguns pacientes adultos com hepatite C, nos quais é utilizada juntamente com a interferona-α-2a. Quando a ribavirina é administrada em forma de aerossóis em jovens e crianças hospitalizadas com infecção causada pelo vírus sincicial respiratório, reduz significativamente a febre e a gravidade dos sintomas sistêmicos. É promissora na forma de aerossóis e como medicação oral para o tratamento de infecções causadas pelo vírus *influenza*, de sarampo, hepatites aguda e crônica, febre de Lassa e inúmeras infecções causadas por vírus de RNA, não comumente encontradas nos Estados Unidos.[32]

A farmacocinética da ribavirina é complexa. A absorção sistêmica ocorre após a inalação e a concentração no plasma aumenta com o uso a longo prazo. Embora a ribavirina possua meia-vida final de 18 a 36 horas, o derivado trifosfatado persiste nas células sanguíneas por meses após o término da terapia.

Inúmeras reações tóxicas graves têm sido atribuídas ao uso da ribavirina, principalmente em pacientes graves. A respiração pode piorar após a inalação, especialmente se o paciente for portador de doença pulmonar obstrutiva crônica preexistente. Anemia, hipotensão e parada cardíaca são possíveis efeitos adversos. Pelo fato de a ribavirina ser agente antiviral análogo de nucleosídeo não seletivo, é potencialmente mutagênica, carcinogênica e teratogênica.

Palivizumabe. O palivizumabe é um anticorpo monoclonal específico para o antígeno A do RSV. É utilizado em crianças e jovens de alto risco. Os efeitos adversos do palivizumabe incluem sintomas gastrintestinais, exantema e infecções no trato respiratório.

Agentes Anti-hepatite Viral

Interferonas humanas

As interferonas são glicoproteínas secretadas por células infectadas por vírus e promovem o desenvolvimento do chamado estado antiviral em células não infectadas. Além da atividade antiviral, as interferonas regulam funções celulares relacionadas com a proliferação celular e resposta imunológica. Embora todos os tecidos sejam capazes de sintetizar interferonas, as células derivadas do sistema hematopoético (p. ex., linfócitos e macrófagos) talvez sejam as maiores contribuintes da síntese total de interferonas do organismo. Todos os vírus, sejam de DNA ou RNA, de fita simples ou dupla, envelopados ou não, com ou sem polimerase associada ao vírion e replicando no citoplasma ou no núcleo, são sensíveis a interferonas em graus variados.

As interferonas podem ser classificadas em três principais grupos: α, β e γ. São produzidas por meio da indução em leucócitos, fibroblastos ou células linfoblásticas e, em maior quantidade, utilizando técnicas de DNA recombinante em bactérias. Os mecanismos de ação das interferonas são complexos; duas importantes respostas às interferonas são abordadas na Figura 40-10. Após a ligação a receptores específicos na membrana plasmática das células e absorção pelas células infectadas, a interferona induz a síntese de duas enzimas: uma polimerase que sintetiza, a partir da adenosina-5´-trifosfato, uma série de oligonucleotídeos contendo ligações 2´,5´-fosfodiéster e uma proteína quinase que fosforila e inativa o fator eucariótico de iniciação. Os oligonucleotídeos estimulam as endonucleases celulares para partir o RNA mensageiro viral, enquanto o fator eucariótico de iniciação não suporta mais a síntese de proteínas.[35,45] Efeitos antivirais adicionais podem ser resultado da ativação de macrófagos e células *natural killer*, e também da modulação das proteínas celulares de superfície com a finalidade de facilitar o reconhecimento pelo sistema imune.

Seja para a profilaxia de infecção viral ou para o tratamento inicial, as interferonas talvez apresentem certas vantagens quando comparadas com agentes antivirais de espectro mais restrito. Em outras circunstâncias, pode ser preferível um agente antiviral específico às interferonas em termos de conveniência de administração, surgimento de efeito antiviral mais rápido ou ausência de efeitos adversos. As interferonas podem levar ao aumento da frequência cardíaca e da temperatura; declínio da contagem de células brancas; cefaleia, sonolência e mal-estar. Atualmente, as interferonas estão em testes clínicos contra inúmeras doenças virais, incluindo AIDS. Também a interferona alfa-2b e preparações mistas de interferona-α estão aprovadas para uso no tratamento de infecções crônicas de hepatite B e C, de *condyloma acuminatum* (verrugas genitais) causadas pelo papilomavírus humano, esclerose múltipla e sarcoma de Kaposi em pacientes com infecção pelo HIV. O uso provado das interferonas no tratamento do câncer é revisado no Capítulo 42. As interferonas beta-1a e beta-1b foram aprovadas para o tratamento da esclerose múltipla e a interferona gama-1b foi aprovada para o tratamento de doença granulomatosa crônica.

Inibidores da DNA polimerase do vírus da hepatite B

A lamivudina inibe a transcriptase reversa (discutida posteriormente na sessão de fármacos anti-HIV). Como resultado dessa ação, inibe a DNA polimerase do HBV. O fármaco é análogo da citosina e é utilizado oralmente. O entecavir é análogo da guanosina que inibe a DNA polimerase do HBV. Este fármaco é bem absorvido quando administrado oralmente, mas deve ser ingerido em jejum. Os efeitos adversos, em geral, são discretos e incluem cefaleia e tontura. Alguns estudos em animais mostraram potencial carcinogênico. O adefovir dipivoxil é um pró-fármaco análogo nucleotídico da adenina que inibe a DNA polimerase do HBV. Em geral, quando administrado em doses baixas para o tratamento de infecções causadas pelo HBV, é bem tolerado. Efeitos adversos incluem sintomas gastrintestinais e nefrotoxicidade.

Agentes Antivirais contra o Vírus da Imunodeficiência Humana

Desde a caracterização da AIDS, no início da década de 1980, e sua atribuição ao HIV, um retrovírus, inúmeros esforços têm sido feitos para desenvolver terapias eficazes contra essa doença. Embora muitos fármacos anti-HIV tenham sido testados, vários mostra-

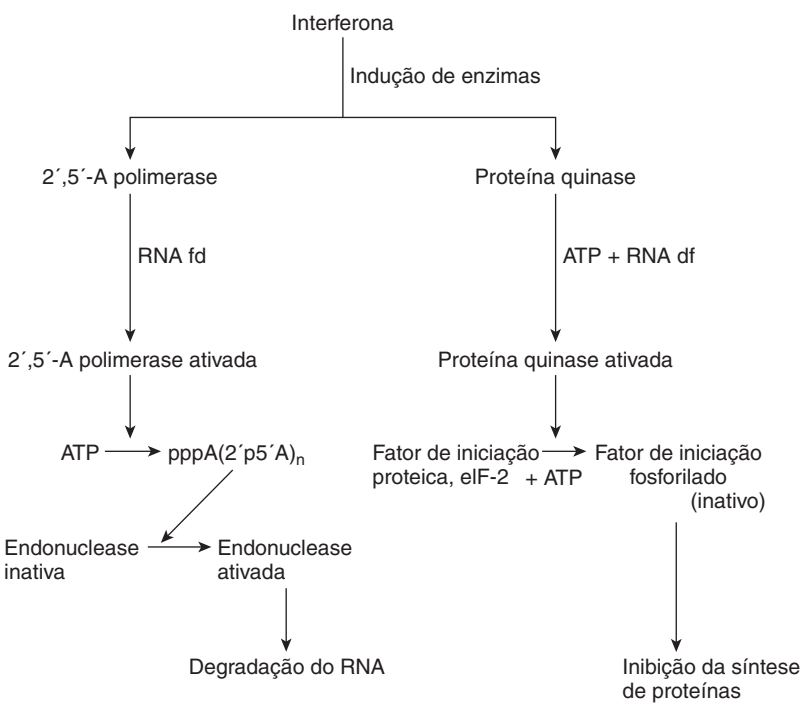


FIGURA **40-10** Mecanismos de ação da interferona. Após a incorporação para dentro da célula, a interferona induz a síntese de duas enzimas: a polimerase (2´-5´-A polimerase) e a proteína quinase, o que, na presença de RNA de fita dupla (*RNA fd*), leva a uma cascata de reações que inibe a replicação viral. *ATP*, adenosina 5´-trifosfato; *fd*, fita dupla.

ram-se de eficácia duvidosa. Quatro grupos de fármacos – inibidores nucleosídicos da transcriptase reversa, inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa, inibidores da protease do HIV e inibidores de fusão – estão atualmente disponíveis pra uso clínico. Pela rapidez com que alguns desses fármacos foram desenvolvidos e aprovados para comercialização, pesquisas continuam sendo realizadas com relação aos seus usos terapêuticos e ao perfil tóxico desses agentes. Uma evolução particularmente promissora a partir desses estudos foi o drástico benefício terapêutico obtido com a terapia utilizando múltiplos fármacos. Os efeitos adversos dos inibidores nucleosídicos incluem acidose láctica, cefaleia, alterações gastrintestinais como náusea e êmese, e hepatomegalia. Os efeitos adversos dos outros fármacos anti-HIV serão discutidos posteriormente.

Inibidores da transcriptase reversa

Zidovudina. A zidovudina (azidotimidina) foi o primeiro agente antiviral suficientemente seguro e eficaz a receber a aprovação da FDA para tratamento da AIDS. A zidovudina é um análogo da timidina, em que o grupamento 3´-hidroxil é substituído por um grupamento nítrico (—N_3) (Fig. 40-7). A zidovudina é fosforilada por enzimas celulares em zidovudina trifosfato, que é incorporado ao DNA complementar viral (DNAc) pela transcrição reversa do RNA do HIV. A substituição no carbono 3´ da zidovudina previne a futura ligação 5´,3´-fosfodiéster, impedindo o alongamento da cadeia. A transcrição reversa do HIV-1 é aproximadamente 100 vezes mais suscetível à inibição pela zidovudina que a DNA polimerase das células de mamíferos. A zidovudina parece não apenas bloquear a replicação viral, mas também promover a regeneração dos linfócitos $CD4^+$. O agente também atrasa a progressão da AIDS em indivíduos infectados pelo HIV com contagem de linfócitos inferior a 500 células/mm^3 e em indivíduos que não apresentam sintomas, ou cujos sintomas relacionados com a AIDS ainda estão no início.

A zidovudina fornece apenas tratamento paliativo; não cura a AIDS e não consegue eliminar o HIV do organismo. Entretanto, como medida preventiva, a zidovudina reduz significativamente a incidência da infecção em neonatos, quando a mãe infectada pelo HIV começa o tratamento com o fármaco por via oral após 14 semanas de gestação e continua até o momento do parto (no qual a zidovudina por via intravenosa é administrada). A eficácia da zidovudina para profilaxia após exposição em razão do ato sexual é controversa. Um estudo controlado de caso indicou que a zidovudina reduziu o risco da infecção pelo HIV em profissionais de saúde expostos em 79%.[19] Atualmente, os parâmetros preliminares recomendam um regime básico por quatro semanas com dois fármacos (zidovudina e lamivudina ou didanosina e estavudina) para a maioria dos casos de exposição ao HIV.[76] Para exposições ao HIV consideradas de alto risco, recomenda-se regime mais prolongado, incluindo um terceiro fármaco.

Muitas cepas de HIV resistentes à zidovudina têm sido isoladas de espécimes clínicos. Embora cepas de HIV isoladas de pacientes que não receberam zidovudina sejam altamente suscetíveis à zidovudina, a sensitividade de cepas de HIV isoladas de pacientes tratados por seis meses com zidovudina é significativamente menor. Cepas resistentes à zidovudina são suscetíveis, *in vitro*, a outros agentes anti-HIV como a didanosina, zalcitabina e foscarnete.

A zidovudina é administrada oralmente de modo rigoroso a cada 4 horas. O fármaco é rapidamente absorvido, metabolizado no fígado e eliminado na urina. A meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1 hora. A zidovudina trifosfatada intracelular persiste por várias horas. Os efeitos adversos mais comuns são náusea, cefaleia e depressão da medula óssea.[31] Ocasionalmente, pode haver necessidade de transfusão para corrigir granulocitopenia e anemia. Outros efeitos adversos da zidovudina incluem astenia, tontura, insônia, mal-estar e mialgia. O uso prolongado do fármaco não é frequentemente associado a miopatia tóxica. Embora a zidovudina possa induzir transformação celular, *in vitro*, e tumores em animais, o potencial teratogênico em humanos é desconhecido.

Didanosina. A didanosina (dideoxi-inosina) é ativa contra o HIV, incluindo cepas resistentes à zidovudina, e foi aprovada para uso em humanos em 1991. Assim como a zidovudina, a didanosina, quando convertida em sua forma trifosfatada, inibe a atividade da transcriptase reversa e, consequentemente, bloqueia a síntese de DNAc do HIV. A didanosina oral aumenta o número de linfócitos $CD4^+$, reduz os títulos de antígeno viral e reduz os sintomas relacionados com a AIDS. Ainda não foi descrita resistência cruzada entre a didanosina e a zidovudina. Os principais eventos adversos incluem neuropatia periférica e pancreatite potencialmente fatal.

A didanosina é bem absorvida em pH neutro e deve ser ingerida em jejum. O tablete mastigável de didanosina contém um antiácido para neutralizar o pH estomacal. Não deve ser administrada juntamente com medicamentos que necessitem de pH ácido para sua absorção, como o itraconasol e as quinolonas. Embora o fármaco seja rapidamente eliminado na urina (a meia-vida de eliminação é de aproximadamente 1 hora), a permanência da didanosina trifosfatada no ambiente intracelular permite dosagem duas vezes ao dia.

A didanosina foi originalmente reservada a pacientes com infecção avançada pelo HIV que eram intolerantes à zidovudina ou demonstravam deterioração imunológica clínica. Atualmente, é comumente utilizada em combinação com a zidovudina e com um inibidor de protease. A resistência à didanosina é progressiva, com cepas resistentes surgindo na maioria dos pacientes após seis meses de monoterapia.

Zalcitabina. A zalcitabina é o análogo 2´,3´-dideoxi da citidina. Seu mecanismo de ação e perfil farmacológico é similar ao da zidovudina. A zalcitabina foi inicialmente aprovada em 1992 para o controle da infecção causada pelo HIV, porém é inferior à zidovudina quando utilizada para o tratamento inicial como monoterapia. A zalcitabina apresenta eficiência terapêutica em pacientes resistentes à zidovudina e é comparável à didanosina no caso de pacientes intolerantes à zidovudina.[2,3] A resistência cruzada é comum entre à didanosina e a zalcitabina. O fármaco geralmente é administrado em combinação com a zidovudina e com um inibidor de protease.

Estavudina. A estavudina, aprovada em 1994, é o análogo 2´,3´-dideoxi da timidina. Seu mecanismo de ação e suas características farmacológicas clínicas são similares aos agentes antirretrovirais discutidos previamente. Estudos demonstraram que a terapia com a estavudina aumenta o número de células $CD4^+$ em pacientes que não apresentaram resposta ao tratamento com a zidovudina. Ocasionalmente, o desenvolvimento de resistência à estavudina também confere resistência à zidovudina e à didanosina. Assim como outros antirretrovirais, a estavudina é utilizada na terapia combinada de fármacos.

Abacavir. O abacavir é um análogo nucleosídico inibidor da transcriptase reversa que é utilizado em combinação para o tratamento de infecções pelo HIV. Foi aprovado para uso clínico em 1998. O abacavir pode causar efeitos adversos comuns a outros nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa e tem sido associado a reações fatais de hipersensibilidade.

Lamivudina e entricitabina. A lamivudina é outro análogo nucleosídico introduzido na prática clínica em 1995. É o enantiômero (–) do 2´-desoxi-3´-tiacitidina. A conversão intracelular para a forma trifosfatada inibe o alongamento da cadeia do DNAc viral por causa da inibição da transcriptase reversa. Com pouca eficácia quando utilizada como monoterapia, a lamivudina é aprovada para o controle da infecção em combinação com a zidovudina. Estudos clínicos mostraram que a combinação inibe sinergicamente a replicação do HIV e aumenta em muito a contagem de células $CD4^+$.[23] Assim como outros agentes antivirais, sua persistência no ambiente intracelular na forma trifosfatada efetivamente contrabalança a rápida eliminação do fármaco parenteral. Os efeitos adversos da lamivudina geralmente são discretos e incluem náusea e cefaleia. A entricitabina é um derivado fluorado da lamivudina. Possui meia-vida mais longa que a lamivudina, e é administrada uma vez ao dia. Seus efeitos adversos são semelhantes aos da lamivudina.

O Trizivir® (nos EUA) é um tablete único de lamivudina, zidovudina e abacavir para o tratamento do HIV. O Trizivir® deveria ser utilizado apenas em pacientes cujo esquema de tratamento iria incluir os três análogos nucleosídicos. Não é recomendado para pacientes que pesem menos de 40 kg por causa da sua dose fixa nos comprimidos. Como o Trizivir® combina os três fármacos em um tablete único, pode ajudar os pacientes a cumprirem o tratamento. Seu efeito adverso mais notável está associado à reação de hipersensibilidade ao abacavir, condição que foi observada em 5% dos pacientes com HIV.

Nevirapina, efavirenze, delavirdina e etravirina. A nevirapina, uma dipiridodiazepinona (Fig. 40-11), é o primeiro inibidor da transcriptase reversa não nucleosídico. O fármaco não requer ativação; liga-se diretamente à transcriptase reversa do HIV-1 e inibe a síntese do DNAc de forma não competitiva. O rápido desenvolvimento de resistência ao fármaco é a maior limitação deste composto, que não deve ser utilizado para monoterapia.

Em contraste aos análogos nucleosídicos, a nevirapina é lipossolúvel, muito bem absorvida e extensivamente metabolizada pelo citocromo P450 (família CYP3A). A meia-vida de eliminação diminui de dois para um dia à medida que a nevirapina induz sua própria metabolização. O fármaco também induz a quebra de estrógenos e inibidores de protease do HIV (descritos posteriormente). A nevirapina pode causar exantema, diarreia e febre.

Outros inibidores não nucleosídicos da transcriptase reversa são o efavirenz, a delavirdina e a etravirina. Esses fármacos são utilizados para o tratamento de infecções causadas pelo HIV-1. Podem ocorrer sintomas gastrintestinais durante o uso desses fármacos. Exantema, incluindo a síndrome de Stevens-Johnson, pode ocorrer com a delavirdina e, em menor frequência, com a etravirina; efeitos adversos no SNC e exantema dérmico discreto são comuns com o efavirenz.

Inibidores de protease

A protease do HIV é a enzima viral responsável pela clivagem das poliproteínas Gag e Gag-Pol nas enzimas e proteínas estruturais que são necessárias para a montagem final de novos vírions infectantes.[13] Em pacientes com infecção avançada pelo HIV, o uso de inibidores de protease, em conjunto com outras classes de agentes antirretrovirais, melhora significativamente a sobrevida dos mesmos. Após exposição permanente a agentes antivirais, certas cepas virais podem desenvolver resistência a determinada classe de fármacos e permanecerem suscetível a outras. É preferível utilizar novos inibidores de protease em combinação com outros fármacos quando ocorre fenômeno de resistência. Todos os inibidores de protease causam efeitos adversos semelhantes após exposição prolongada. Comumente, os pacientes podem apresentar hiperglicemia, aumento da atividade da aminotransferase e disfunção gastrintestinal.[18] Observaram-se também redistribuição da gordura e hiperlipidemia.

Saquinavir. O saquinavir (Fig. 40-11) foi o primeiro fármaco aprovado pela FDA como inibidor da protease do HIV. O saquinavir possui atividade anti-HIV potente e seletiva; porém, a monoterapia com o saquinavir induz resistência viral rapidamente. Assim, como a terapia combinada envolvendo antirretrovirais nucleosídicos e não nucleosídicos, o uso dos inibidores de protease em conjunto com análogo nucleosídico mostrou eficiência clínica melhor do que um fármaco sozinho ou do que a combinação de dois fármacos (de um mesmo grupo). A combinação entre saquinavir, zidovudina e zalcitabina reduz em muito a carga viral, sem causar nenhum aumento na toxicidade, quando comparada com a terapia com dois fármacos.[22] Os efeitos adversos do saquinavir incluem alterações gastrintestinais como náusea e êmese. Pelo fato de o saquinavir ser metabolizado e ser um inibidor das isoenzimas hepáticas CYP3A, é possível que ocorram interações com outros fármacos que dependem das enzimas do sistema P450 para inativação. Pode ocorrer acúmulo do saquinavir em pacientes que estejam sendo tratados com fármacos que inibem a CYP3A, e o saquinavir pode inibir a metabolização de fármacos como verapamil e triazolam. Fármacos que induzem as enzimas CYP3A, como rifampicina e a nevirapina, podem reduzir a eficácia do saquinavir.

Indinavir e ritonavir. O indinavir e o ritonavir são inibidores de protease do HIV. Foram liberados pela FDA para uso em 1996, dentro de um programa especial para fármacos com atividade anti-HIV promissora (assim como inúmeros outros fármacos discutidos neste capítulo).[17] A combinação tripla dos fármacos ritonavir e dois análogos nucleosídicos aumenta significativamente o número de linfócitos $CD4^+$ e reduz a taxa de mortalidade de pacientes com AIDS avançada;[34] e a combinação do indinavir com a lamivudina e a zidovudina resulta em títulos virais indetectáveis por 1 ano em mais de 80% dos pacientes que recebem essa terapia. Um estudo mais recente avaliou a eficácia terapêutica da terapia combinada com o indinavir em pacientes pediátricos soropositivos para o HIV.[78] A terapia inicial durante dois anos mostrou carga de RNA do HIV-1 abaixo do limite detectável, além de aumento na contagem de células $CD4^+$ em 94% do valor normal associado a essa idade na maioria dos pacientes tratados.

Os principais efeitos adversos do indinavir incluem hiperbilirrubinemia e nefrolitíase. Pelo fato de 3% dos pacientes que recebem o indinavir desenvolverem cálculos renais, é recomendada a ingestão de, pelo menos, cerca de 1,5 L de água por dia. O ritonavir induz alterações gastrintestinais, alteração do paladar e parestesia peritoneal. As potenciais interações medicamentosas para ambos os fármacos são semelhantes às mencionadas para o saquinavir.

Nelfinavir e lopinavir. Provavelmente o nelfinavir é o inibidor de protease mais utilizado em razão de sua toxicidade ser relativamente baixa. Seus efeitos adversos incluem hiperglicemia, distribuição anômala de gordura e diarreia, esta geralmente controlada pela loperamida. O lopinavir apresenta elevada potência *in vitro*, principalmente quando administrado em associação ao ritonavir. A combinação do lopinavir e ritonavir causa efeitos adversos gastrintestinais leves e cefaleia.

Amprenavir e fosamprenavir. O amprenavir pode ser utilizado em adultos e crianças com idade superior a 4 anos infectados pelo HIV. O amprenavir está disponível em cápsulas maiores (150 mg e 50 mg), e em solução oral (15 mg/mL). As cápsulas de amprenavir contêm vitamina E. A vitamina E facilita a absorção do fármaco. Cada cápsula de 150 mg contém cerca de 109 UI de

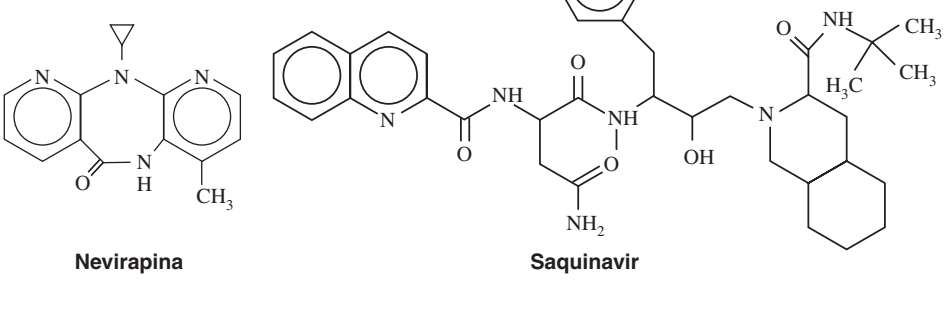


FIGURA **40-11** Fórmulas estruturais da nevirapina e do saquinavir.

vitamina E, o que excede o valor diário permitido; portanto, pacientes que estão em uso de amprenavir não devem ingerir suplementos que contêm vitamina E. Em um estudo de 24 semanas, a terapia combinada com o amprenavir, a zidovudina e a lamivudina reduziu a carga viral a menos de 500 cópias/mL.[61] Os efeitos adversos do amprenavir incluem náusea, êmese, diarreia, parestesia oral e peritoneal, e exantema. Assim como para outros inibidores de proteases, foram descritos distribuição anômala de gordura, hiperglicemia e aumento da atividade da aminotransferase, associados ao uso do amprenavir. O fosamprenavir é pró-fármaco do amprenavir e possui a vantagem de ser mais bem absorvido, o que reduz a dose diária necessária.

Darunavir, tipranavir e atazanavir. O darunavir é um inibidor de protease e é eficaz contra muitas cepas de HIV resistentes a outros inibidores de proteases. Esse fármaco deve ser administrado junto com o ritonavir, o que aumenta em 14 vezes a sua biodisponibilidade. Os efeitos adversos deste fármaco são semelhantes aos de outros inibidores de protease e incluem diarreia, náusea, cefaleia e aumento da atividade da aminotransferase. O darunavir também pode levar à piora do quadro de diabetes.[7]

O tipranavir, assim como o darunavir, tem seus níveis no plasma aumentados quando administrado juntamente com o ritonavir. O fármaco pode causar sintomas gastrintestinais e exantema. Efeitos adversos mais graves incluem toxicidade hepática e hemorragia intracraniana.

O atazanavir é um inibidor de protease cuja meia-vida plasmática é aumentada pelo ritonavir. Esse fármaco não deve ser administrado com fármacos que elevam o pH estomacal. Os efeitos adversos incluem sintomas gastrintestinais, exantema e neuropatia periférica. Existem inúmeras interações medicamentosas envolvendo o atazanavir.

Inibidor de fusão

Enfuvirtida. A enfuvirtida é um inibidor de fusão eficaz contra o HIV. A enfuvirtida liga-se à glicoproteína do envelope viral (gp),[41] evitando a fusão entre o envelope viral e a membrana plasmática da célula hospedeira. É administrado por via subcutânea. Os efeitos adversos incluem eosinofilia.

Outros agentes contra o vírus da imunodeficiência humana

Tablete combinado de dose única ao dia contra o vírus da imunodeficiência humana. O fármaco Atripla® (nos EUA) é uma combinação do efavirenz, inibidor não nucleosídico da transcriptase reversa (600 mg), entricitabina, inibidor nucleosídico da transcriptase reversa (200 mg) e tenofovir, inibidor nucleosídico da transcriptase reversa (300 mg). Este é o primeiro tablete combinado de dose única ao dia contra o HIV. Os efeitos adversos são semelhantes aos dos fármacos quando administrados individualmente, incluindo exantema, tontura, cefaleia, insônia, devaneio e falta de concentração. Também é contraindicado no caso de mulheres grávidas por causa da sua teratogenicidade.[42]

Vacina contra o vírus da imunodeficiência humana

Recentemente, a vacina AIDSVax® (nos EUA) foi introduzida visando à prevenção da infecção pelo HIV; essa vacina contém um composto que mimetiza a glicoproteína gp120 do HIV. Ela induz a formação de anticorpos contra a gp120 em humanos. Demonstrou pouco sucesso em asiáticos e pessoas de etnia negra, porém não apresentou eficácia clínica em indivíduos de etnia caucasiana. O motivo pelo qual a eficácia da vacina varia entre os grupos étnicos ainda precisa ser analisado.

TERAPIA ANTIVIRAL NA CAVIDADE ORAL

O HSV causa inúmeras lesões na mucosa oral, incluindo gengivoestomatite herpética, herpes simples intraoral recorrente, herpes labial e eczema herpético com risco de morte. A gengivoestomatite herpética também pode manifestar-se em pacientes mais debilitados, como aftoide de Pospischill-Feyrter, caracterizada pela rápida expansão da lesão para a garganta e mucosa perioral. A maioria das lesões virais associadas ao HSV é rotineiramente tratada com aciclovir oral ou com administração por via intravenosa em casos mais graves.

O aciclovir apresenta melhor atividade quando utilizado assim que os sintomas começam a aparecer. A dosagem intravenosa depende do peso do paciente e do tipo de lesão. Geralmente, é administrado em 5 a 10 mg/kg de peso de aciclovir por via intravenosa durante uma hora, a cada 8 horas, durante 5 a 10 dias. A terapia supressiva a longo prazo com o aciclovir é recomendada a pacientes com eczema herpético, com administração de 200 a 400 mg por via oral, duas a três vezes por dia. Além disso, a terapia de suporte para lesões herpéticas inclui analgésicos antipiréticos, antibióticos antibacterianos e antifúngicos para ajudar a controlar infecções secundárias.

O creme tópico a 1% de penciclovir é o fármaco de escolha para o controle de herpes labial recorrente, e pode ser aplicado na lesão, a cada duas horas, durante quatro dias. Ele reduz o desconforto da infecção e pode reduzir o período das lesões para um ou dois dias.

A infecção pelo HSV pode evoluir para forma mais grave e disseminada em pacientes aidéticos. As lesões herpéticas recorrentes tornam-se crônicas nesses pacientes, e cepas resistentes ao aciclovir podem emergir. Neste caso, outro agente anti-herpético, como o ganciclovir e o foscarnete, podem ser eficazes. Em pacientes aidéticos é comum a presença de numerosas lesões orais concomitantes de diferentes origens virais. A infecção pelo papilomavírus humano quase sempre é observada nesses pacientes, resultando em uma variação de papilomas, condilomas e hiper-

AGENTES ANTIFÚNGICOS E ANTIVIRAIS

Nome Genérico
Agentes antifúngicos
Anfotericina B
Anidulafungina
Butenafina
Butoconazol
Caspofungina
Ciclopirox
Clioquinol
Clotrimazol
Econazol
Fluconazol
Flucitosina
Violeta de genciana
Griseofulvina
Haloprogina
Itraconazol
Cetoconazol
Miconazol
Micafungina
Naftifina
Natamicina
Nistatina
Oxiconazol
Posaconazol
Sulconazol
Terbinafina
Terconazol
Tioconazol
Tolnaftato
Triacetina
Ácido undecilênico (e derivados)
Voriconazol

Continua

AGENTES ANTIFÚNGICOS E ANTIVIRAIS — cont.

Nome Genérico
Agentes Antivirais
Abacavir
Abacavir, zidovudina e lamivudina (combinação)
Aciclovir
Adefovir dipivoxila
Amantadina
Amprenavir
Atazanavir
Cidofovir
Darunavir
Delavirdina
Didanosina
Docosanol
Efavirenz
Entricitabina
Enfuvirtida
Entecavir
Etravirina
Famciclovir
Formivirsen (*)
Fosamprenavir
Foscarnete
Ganciclovir
Vacina para herpes-zóster (*DCB: "vacina terapêutica contra herpesvírus tipo I e tipo II"*)
Vacina quadrivalente recombinante para o papilomavírus humano (*)
Idoxuridina
Imiquimode
Indinavir
Alfainterferona 2a
Alfainterferona 2b
Interferon alfa-n3
Lamivudina
Lopinavir
Nelfinavir
Nevirapina
Tablete combinado de dose única ao dia contra o HIV
Oseltamivir
Palivizumabe
Penciclovir
Ribavirina
Rimantadina
Ritonavir
Saquinavir
Estavudina
Tenofovir disoproxil fumarato
Tipranavir
Trifluridina
Valaciclovir
Valganciclovir
Vidarabina
Zalcitabina
Zanamivir
Zidovudina

plasia epitelial focal na cavidade oral. Além disso, o CMV está associado a ulcerações parecidas com aftas na mucosa oral. O aparecimento de leucoplasia pilosa é sinal de infecção pelo HIV, pois presumivelmente é causada pelo vírus Epstein-Barr em pacientes imunocomprometidos. O tratamento da leucoplasia pilosa oral é exclusivo para pacientes sintomáticos e geralmente envolve a aplicação tópica de resina de podofilina a 25% e aciclovir oral com 800 mg, cinco vezes ao dia. O valaciclovir (1.000 mg) e o famciclovir (500 mg), administrados oralmente, três vezes ao dia, podem ser utilizados como terapias alternativas. A terapia antirretroviral sistêmica também pode ser utilizada, como descrito anteriormente. A leucoplasia pilosa oral desaparece após a terapia com os fármacos, porém, em geral, volta de forma recorrente quando a terapia é interrompida.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abernathy RS: Treatment of systemic mycoses. *Medicine (Baltimore)* 52:385-394, 1973.
2. Abrams DI, Goldman AI, Launer C, et al: A comparative trial of didanosine or zalcitabine after treatment with zidovudine in patients with human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med* 330:657-662, 1994.
3. Adkins JC, Peters DH, Faulds D: Zalcitabine: an update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and clinical efficacy in the management of HIV infection. *Drugs* 53:1054-1080, 1997.
4. Advisory Committee on Immunization Practices: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 55(RR10):1, 2005.
5. Advisory Committee on Immunization Practices; Smith NM, Bresse JS, et al: Prevention and control of influenza: recommendations of the Advisory Committee on Immunization practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 55(RR-10):1-41, 2006.
6. Aoki FY: Management of genital herpes in HIV-infected patients. *Herpes* 8:41-45, 2001.
7. Arasteh K, Clumeck N, Pozniak A, et al: TMC/ritonavir substitution for protease inhibitor(s) in a non-suppressive antiretroviral regimen: a 14-day proof-of-principle trial. *AIDS* 19:943-947, 2005.
8. Arathoon EG, Gotuzzo E, Noriega LM, et al: Randomized, double-blind, multicenter study of caspofungin versus amphotericin B for treatment of oropharyngeal and esophageal candidiasis. *Antimicrob Agents Chemother* 46:451-457, 2002.
9. Arevalo MP, Carrillo-Munoz AJ, Salgado J, et al: Antifungal activity of the echinocandin anidulafungin (VER002, LY-303366) against yeast pathogens: a comparative study with M27-A microdilution method. *J Antimicrob Chemother* 51:163-166, 2003.
10. Arikan S, Rex JH: Nystatin LF (Aronex/Abbott). *Curr Opin Investig Drugs* 2:488-495, 2001.
11. Barchiesi F, Giacometti A, Arzeni D, et al: Fluconazole and ketoconazole in the treatment of oral and esophageal candidiasis in AIDS patients. *J Chemother* 4:381-386, 1992.
12. Barrett-Bee KJ, Lane AC, Turner RW: The mode of antifungal action of tolnaftate. *J Med Vet Mycol* 24:155-160, 1986.
13. Bartlett JG: Protease inhibitors for HIV infection. *Ann Intern Med* 124:1086-1088, 1996.
14. Bouffard FA, Zambias RA, Dropinski JF, et al: Synthesis and antifungal activity of novel cationic pneumocandin Bo derivatives. *J Med Chem* 37:222-225, 1994.
15. Brajtburg J, Powderly WG, Kobayashi GS, et al: Amphotericin B: current understanding of mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother* 34:183-188, 1990.
16. Bright RA, Shay DK, Shu B, et al: Amantadine resistance among influenza viruses isolated early during the 2005-2006 influenza season in the United States. *JAMA* 295:891-894, 2006.
17. Carpenter CC, Cooper DA, Fischl MA, et al: Antiretroviral therapy in adults: updated recommendations of the International AIDS Society-USA panel. *JAMA* 283:381-390, 2000.
18. Carr A, Morey A, Mallon P, et al: Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidaemia. *Lancet* 357:1412-1414, 2001.
19. Case-control study of HIV seroconversion in health-care workers after percutaneous exposure to HIV-infected blood-France, United Kingdom, and United States, January 1988-August 1994. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 44:929-933, 1995.
20. Chun Y-S, Park N-H: Effect of ganciclovir [9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)-guanine] on viral DNA and protein synthesis in cells

infected with herpes simplex virus. *Antimicrob Agents Chemother* 31:349-351, 1987.
21. Coen DM, Schaffer PA: Two distinct loci confer resistance to acycloguanosine in herpes simplex virus type 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 77:2265-2269, 1980.
22. Collier AC, Cooms RW, Schoenfeld DA, et al: Treatment of human immunodeficiency virus infection with saquinavir, zidovudine, and zalcitabine. AIDS Clinical Trials Group. *N Engl J Med* 334:1011-1107, 1996.
23. Como JA, Dismukes WE: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* 330:263-272, 1994.
24. Cornely OA, Vehreschild J, Ullmann AJ: Is there a role for polyenes in treating invasive mycoses? *Curr Opin Infect Dis* 19:565-570, 2006.
25. Cupp-Vickery JR, Garcia C, Hofacre A: Ketoconazole-induced conformational changes in the active site of cytochrome P450eryF, *J Mol Biol* 311:101-110, 2001.
26. Czeizel AE, Kazy Z, Puho E: Tolnaftate spray treatment during pregnancy. *Reprod Toxicol* 18:443-444, 2004.
27. Dannaoui E, Meletiadis J, Mouton JW, et al: In vitro susceptibilities of zygomycetes to conventional and new antifungals. *J Antimicrob Chemother* 51:45-52, 2003.
28. De Clercq E: Antivirals for the treatment of herpesvirus infections. *J Antimicrob Chemother* 32(Suppl A):121-132, 1993.
29. De Wet N, Llanos-Cuentas A, Suleiman J, et al: A randomized, double-blind, parallel-group, dose-response study of micafungin compared with fluconazole for the treatment of esophageal candidiasis in HIV-positive patients. *Clin Infect Dis* 39:842-849, 2004.
30. Del Poeta M, Cruz MC, Cardenas ME, et al: Synergistic antifungal activities of bafilomycin A1, fluconazole, and the pneumocandin MK-0991/caspofungin acetate (L-743,873) with calcineurin inhibitors FK506 and L-685,818 against *Cryptococcus neoformans*. *Antimicrob Agents Chemother* 44:739-746, 2000.
31. Drugs for HIV infections. *Med Lett Drugs Ther Handbook* 16:88-97, 2002.
32. Drugs for non-HIV viral infections. *Med Lett Drugs Ther* 44:9-16, 2002.
33. Elion GB: Mechanism of action and selectivity of acyclovir (Acyclovir Symposium). *Am J Med* 73(1A):7-13, 1982.
34. Eron JJ, Benoit SL, Jemsek J, et al: Treatment with lamivudine, zidovudine, or both in HIV-positive patients with 200 to 500 CD4+ cells per cubic millimeter. *N Engl J Med* 333:1662-1669, 1995.
35. Farrell PJ, Sen GC, Dubois MF, et al: Interferon action: two distinct pathways for inhibition of protein synthesis by double-stranded RNA, *Proc Natl Acad Sci U S A* 75:5893-5897, 1978.
36. Field HJ, Larder BA, Darby G: Isolation and characterization of acyclovir-resistant strains of herpes simplex virus (Acyclovir Symposium). *Am J Med* 73(1A):369-371, 1982.
37. Flynn PM, Cunningham CK, Kerkering T, et al: Oropharyngeal candidiasis in immunocompromised children: a randomized, multicenter study of orally administered fluconazole suspension versus nystatin. The Multicenter Fluconazole Study Group. *J Pediatr* 127:322-328, 1995.
38. Gigolashvili T: Update on antifungal therapy. *Cancer Pract* 7:157-159, 1999.
39. Goudard M, Buffard Y, Ferrari H, et al: In vitro spectrum of action of new antifungal derivative of naftifine: terbinafine (SF86-327). *Pathol Biol* 34:680-683, 1986.
40. Groll AH, Lehrnbecher T: New antifungal drugs and the pediatric cancer patient: current status of clinical development. *Klin Padiatr* 217:158-168, 2005.
41. Guo LS: Amphotericin B colloidal dispersion: an improved antifungal therapy. *Adv Drug Deliv Rev* 47:149-163, 2001.
42. Hammer SM, Saag MS, Schcheter M, et al: Treatment for adult HIV infection: 2006 recommendations of the international AIDS Society-USA Panel. *JAMA* 296:827-843, 2006.
43. Heidelberger C, King DH: Trifluorothymidine. *Pharmacol Ther* 6:427-442, 1979.
44. Hoang A: Caspofungin acetate: an antifungal agent. *Am J Health Syst Pharm* 58:1206-1214, 2001.
45. Hovanessian AG, Brown RE, Kerr IM: Synthesis of low molecular weight inhibitor of protein synthesis with enzyme from interferon-treated cells. *Nature* 268:537-540, 1977.
46. Irizarry L: Cryptococcal meningitis. *Curr Treat Options Neurol* 3:413-426, 2001.
47. Jain LR, Denning DW: The efficacy and tolerability of voriconazole in the treatment of chronic cavitary pulmonary aspergillosis. *J Infect* 52:e133-e137, 2006.
48. Kauffman CA: Clinical efficacy of new antifungal agents. *Curr Opin Microbiol* 9:483-488, 2006.
49. Kerridge D: Mode of action of clinically important antifungal drugs. *Adv Microb Physiol* 27:1-72, 1986.
50. Knoppert DC, Salama HE, Lee DS: Eradication of severe neonatal systemic candidiasis with amphotericin B lipid complex. *Ann Pharmacother* 35:1032-1036, 2001.
51. Koff WC, Knight V: Effect of rimantadine on influenza virus replication. *Proc Soc Exp Biol Med* 160:246-253, 1979.
52. Kullberg BJ, Sobel JD, Ruhnke M, et al: Voriconazole versus a regimen of amphotericin B followed by fluconazole for candidaemia in non-neutropenic patients: a randomized non-inferiority trial. *Lancet* 366:1435-1442, 2005.
53. Kuse ER, Chetchotisakd P, da Cunha CA, et al: Micafungin versus liposomal amphotericin B for candidaemia and invasive candidosis: a phase III randomised double-blind trial. *Lancet* 369:1519-1527, 2007.
54. Lake-Bakaar G, Tom W, Lake-Bakaar D, et al: Gastropathy and ketoconazole malabsorption in the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). *Ann Intern Med* 109:471-473, 1988.
55. Laochumroonvorapong P, Diconstanzo DP, Wu H, et al: Disseminated histoplasmosis presenting as pyoderma gangrenosum-like lesions in a patient with acquired immunodeficiency syndrome. *Int J Dermatol* 40:518-521, 2001.
56. Levin MJ, Barber D, Goldblatt E, et al: Use of a live attenuated varicella vaccine to boost varicella-specific immune responses in seropositive people 55 years of age and older: duration of booster effect. *J Infect Dis* 178:S109-S112, 1998.
57. Lucatorto FM, Franken C, Hardy WD, et al: Treatment of refractory oral candidiasis with fluconazole: a case report. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 71:42-44, 1991.
58. Martin DF, Sierra-Madero J, Walmsley S, et al: A controlled trial of valganciclovir as induction therapy for cytomegalovirus retinitis. *N Engl J Med* 346:1119-1126, 2002.
59. Medoff G, Dismukes WE, Pappagianis D, et al: Evaluation of new antifungal drugs for the treatment of systemic fungal infections. *Clin Infect Dis* 15(Suppl 1):S274-S281, 1992.
60. Morrison VA: Echinocandin antifungals: review and update. *Expert Rev Anti Infect Ther* 4:325-342, 2006.
61. Murphy RL, Sommadossi JP, Lamson M, et al: Antiviral effect and pharmacokinetic interaction between nevirapine and indinavir in persons infected with human immunodeficiency virus type 1. *J Infect Dis* 179:1116-1123, 1999.
62. Nicholson KG, Wood JM, Zambon M: Influenza. *Lancet* 362:1733-1745, 2003.
63. Oxman MN, Levine MJ, Johnston GR, et al: A vaccine to prevent herpes zoster and postherpetic neuralgia in older adults. *N Engl J Med* 352:2271-2284, 2005.
64. Patton LL, Bonito AJ, Shugars DA: A systematic review of the effectiveness of antifungal drugs for the prevention and treatment of oropharyngeal candidiasis in HIV-positive patients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 92:170-179, 2001.
65. Pelletier R, Peter J, Antin C, et al: Emergence of resistance of *Candida albicans* to clotrimazole in human immunodeficiency virus-infected children: in vitro and clinical correlations. *J Clin Microbiol* 38:1563-1568, 2000.
66. Petersen EA, Ailing DW, Kirkpatrick CH: Treatment of chronic mucocutaneous candidiasis with ketoconazole: a controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 93:791-795, 1980.
67. Pfaller MA, Boyken L, Hollis RJ, et al: In vitro activities of anidulafungin against more than 2,500 clinical isolates of *Candida* spp, including 315 isolates resistant to fluconazole. *J Clin Microbiol* 43:5425-5427, 2005.
68. Pfaller MA, Marco F, Messer SA, et al: In vitro activity of two echinocandin derivatives, LY202255 and MK-0991 (L-473,792) against clinical isolates of *Aspergillus, Fusarium, Rhizopus,* and other filamentous fungi. *Diagn Microbiol Infect Dis* 30:251-255, 1998.
69. Reboli AC, Rotstein C, Pappas PG, et al: Anidulafungin versus fluconazole for invasive candidiasis. *N Engl J Med* 356:2472-2482, 2007.
70. Reusser P: Oral valganciclovir: a new option for treatment of cytomegalovirus infection and disease in immunocompromised hosts. *Expert Opin Investig Drugs* 10:1745-1753, 2001.
71. Schuman P, Capps L, Peng G, et al: Weekly fluconazole for the prevention of mucosal candidiasis in women with HIV infection: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 126:689-696, 1997.
72. Smee DF, Martin JC, Verheyden JP, et al: Anti-herpesvirus activity of the acyclic nucleoside 9-(1,3-dihydroxy-2-propoxymethyl)guanine. *Antimicrob Agents Chemother* 23:676-682, 1983.
73. Spruance SL, Crumpacker CS: Topical 5 percent acyclovir in polyethylene glycol for herpes simplex labialis: antiviral effect without clinical benefit (Acyclovir Symposium). *Am J Med* 73(1A):315-319, 1982.
74. Steinbach WJ, Benjamin DK, Jr, Kontoyiannis DP, et al: Infections due to *Aspergillus terreus*: a multicenter retrospective analysis of 83 cases. *Clin Infect Dis* 39:192-198, 2004.

75. Talbot TR, Crocker DD, Peters J, et al: Duration of virus shedding after trivalent intranasal live attenuated influenza vaccination in adults. *Infect Control Hosp Epidemiol* 26:494-500, 2005.
76. U.S. Public Health Service: Updated U.S. Public Health Service guidelines for the management of occupational exposures to HBV, HCV, and HIV and recommendations for postexposure prophylaxis. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 50(RR-11):1-52, 2001.
77. van Burik JA, Ratanatharathorn V, Stepan DE, et al: Micafungin versus fluconazole for prophylaxis against invasive fungal infections during neutropenia in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Clin Infect Dis* 39:1407-1416, 2004.
78. van Rossum AMC, Geelen SPM, Hartwig NG, et al: Results of 2 years of treatment with protease-inhibitor containing antiretroviral therapy in dutch children infected with human immunodeficiency virus type 1. *Clin Infect Dis* 34:1008-1016, 2002.
79. Vazquez JA, Sliest DJ, Nieto L, et al: A multicenter randomized trial evaluating posaconazole versus fluconazole for the treatment of oropharyngeal candidiasis in subjects with HIV/AIDS, *Clin Infect Dis* 42:1179-1186, 2006.
80. Vazquez JA: Therapeutic options for the management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in HIV/AIDS patients. *HIV Clin Trials* 1:47-59, 2000.
81. Walsh TJ, Pappas P, Winston DJ, et al: Voriconazole compared with liposomal amphotericin B for empirical antifungal therapy in patients with neutropenia and persistent fever. *N Engl J Med* 346:225-234, 2002.
82. Warnock DW, Johnson EM, Richardson MD, et al: Modified response to ketoconazole of *Candida albicans* from a treatment failure. *Lancet* 1:642-643, 1983.
83. Wheat J, Hafner R, Korzun AH, et al: AIDS Clinical Trial Group. Itraconazole treatment of disseminated histoplasmosis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome. *Am J Med* 98:336-342, 1995.
84. Whitley RJ; NIAID Collaborative Antiviral Study Group: Interim summary of mortality in herpes simplex encephalitis and neonatal herpes simplex virus infections: vidarabine versus acyclovir. *J Antimicrob Chemother* 12(Suppl B):105-112, 1983.
85. Wilhelmus KR: The treatment of herpes simplex virus epithelial keratitis. *Trans Am Ophthalmol Soc* 98:505-532, 2000.
86. Woo SB, Challacombe SJ: Management of recurrent oral herpes simplex infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103(S12):1-18, 2007.
87. Wutzler P: Antiviral therapy of herpes simplex and varicella-zoster virus infections. *Intervirology* 40:343-356, 1997.
88. Yamaguchi H, Abe S, Tokuda Y: Immunomodulating activity of antifungal drugs. *Ann N Y Acad Sci* 685:447-457, 1993.
89. Zegarelli DJ: Fungal infections of the oral cavity. *Otolaryngol Clin North Am* 26:1069-1089, 1993.

BIBLIOGRAFIA

Antifungal drugs, *Med Lett Drugs Ther* 6:1-8, 2008.
Brown TJ, Vander-Straten M, Tyring SK: Antiviral agents, *Dermatol Clin* 19:23-34, 2001.
Deck DH, Guglielmo BJ: Pharmacological advances in the treatment of invasive candidiasis, *Expert Rev Anti Infect Ther* 4:137-149, 2006.
Goldschmidt RH, Moy A: Antiretroviral drug treatment for HIV/AIDS, *Am Fam Physician* 54:574-580, 1996.
Hofmann WP, Soriano V, Zeuzem S: Antiviral combination therapy for treatment of chronic hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infection, *Handb Exp Pharmacol* 189:321-346, 2009.
Lewis RE, Kontoyiannis DP: Rationale for combination antifungal therapy, *Pharmacotherapy* 21:149S-164S, 2001.

CAPÍTULO 41

Imunoterapia

JOHN A. YAGIELA E ANAHID JEWETT*

A imunofarmacologia é o estudo da interação entre os fármacos e o sistema imunológico. A imunoterapia é a aplicação de estratégias clínicas para modular as atividades de certos componentes do sistema imunológico, no intuito de aperfeiçoar a função imunológica e de prevenir ou tratar a doença. Este capítulo revisa o sistema imunológico no que diz respeito às vias utilizadas pela imunidade adaptativa e específica que são ou podem ser alvos da imunoterapia e discute as estratégias imunoterapêuticas que são de importância clínica atual ou se mostram promissoras no futuro. A manipulação farmacológica dos mecanismos da imunidade inata envolvidos na inflamação é considerada nos Capítulos 21 e 35.

VISÃO GLOBAL DA IMUNIDADE ESPECÍFICA

Componentes do Sistema Imunológico

As pesquisas em imunologia progrediram rapidamente ao longo das três últimas décadas. Passando por este período, as principais proezas tecnológicas (p. ex., o desenvolvimento de hibridomas para a produção de anticorpos monoclonais) e os principais passos em direção à compreensão do sistema imunológico (incluindo a elucidação das citocinas e da sinalização intracelular) resultaram em avanços significativos na imunoterapêutica. Atualmente, os imunofarmacologistas utilizam estas novas percepções para detectar alvos terapêuticos dentre (1) uma constelação de citocinas e outros fatores que influenciam o crescimento celular, a diferenciação e a função e (2) uma miríade de receptores responsivos a estes mediadores, antígenos específicos ou ligantes presentes em outras células.

Células

O sistema imunológico é composto por duas frentes principais, imunidade inata e imunidade adaptativa. Estes dois componentes do sistema imunológico diferem nos tipos de efetores, nas especificidades para antígenos, na velocidade de ação e na indução de memória. As células da imunidade inata são os iniciadores primários da resposta imunológico e sustentam a ativação funcional dos efetores da imunidade adaptativa. Elas diferem dos efetores da imunidade adaptativa por sua falta de especificidade antigênica e por sua rápida capacidade de ação. Ao contrário dos efetores da imunidade adaptativa, os efetores da imunidade inata não geram memória. Os principais efetores do sistema imunológico inato são os granulócitos, os macrófagos e as células exterminadoras naturais (*natural killer* – NK), enquanto os linfócitos T e B são os principais efetores da imunidade adaptativa.

Todos os efetores do sistema imunológico são oriundos da medula óssea. As células tronco hematopoéticas pluripotentes na medula óssea dão origem às células progenitoras mieloides ou às células progenitoras linfoides (Fig. 41-1). As células progenitoras mieloides são as precursoras dos eritrócitos, das plaquetas, dos granulócitos (leucócitos polimorfonucleares [PMNs]: neutrófilos, eosinófilos e basófilos), monócitos-macrófagos, células dendríticas [CDs] e mastócitos. As células progenitoras linfoides dão origem às células T, B e NK. Os linfócitos são gerados e desenvolvem-se na medula óssea e no timo, que são considerados os órgãos linfoides primários ou centrais. A partir daí, eles migram para os órgãos linfoides secundários ou periféricos, como os linfonodos, baço, tecidos linfoides associados à mucosa (MALT), tecidos linfoides associados ao intestino (GALT) e tecidos linfoides associados aos brônquios (BALT).

Os vários tipos celulares saem da medula óssea em diferentes estágios de desenvolvimento, circulam através da corrente sanguínea e podem estabelecer-se em tecidos específicos. Algumas células envolvidas no sistema de defesa do organismo produzem respostas rápidas, enquanto outras produzem respostas adaptativas mais lentas. Os neutrófilos e as células NK saem da medula óssea em um estágio relativamente desenvolvido e necessitam de muito pouco tempo para se tornarem ativos. Por outro lado, os monócitos, as células dendríticas e a maioria das células linfoides deixam a medula óssea em um estágio relativamente imaturo e completam seu desenvolvimento em algum outro tecido, onde podem ser ativados para responder às condições locais.

Os linfócitos circulam entre a corrente sanguínea e os vasos linfáticos continuamente. Os linfócitos que não tiveram contato com antígeno são chamados de linfócitos *naïve*; aqueles que tiveram contato com antígeno e desenvolveram-se completamente são os linfócitos efetores. A ativação das células apresentadoras de antígenos (APCs) — monócitos, células B e células dendríticas — é o primeiro passo necessário para a indução da imunidade adaptativa. Na imunidade adaptativa, os linfócitos ativados por antígenos dão origem a clones de células antígeno-específicas, que são então selecionadas tanto positiva quanto negativamente. A seleção clonal é o princípio central da imunidade adaptativa. Os quatro postulados básicos da seleção clonal são que (1) cada linfócito carrega um único tipo de receptor com uma especificidade singular para próprio e não próprio; (2) os linfócitos que expressam receptores para especificidade para autoantígenos são destruídos em estágio inicial e, portanto, estão ausentes do total de linfócitos maduros; (3) a interação entre um antígeno externo e o receptor capaz de ligar-se a ele leva à ativação do linfócito; e (4) as células efetoras diferenciadas derivadas de um linfócito ativado carregarão receptores de especificidade idêntica àquelas das células primordiais. Na imunidade adaptativa, os receptores antigênicos únicos são gerados pelo rearranjo gênico, e sinais recebidos através de receptores antigênicos determinam o desenvolvimento e a sobrevivência dos linfócitos. A ligação ao antígeno ativa os linfócitos, resultando na geração de células efetoras e no estabelecimento de memória imunológica.

*Os autores desejam agradecer ao Dr. Kenneth T. Miyasaki por suas contribuições a este capítulo.

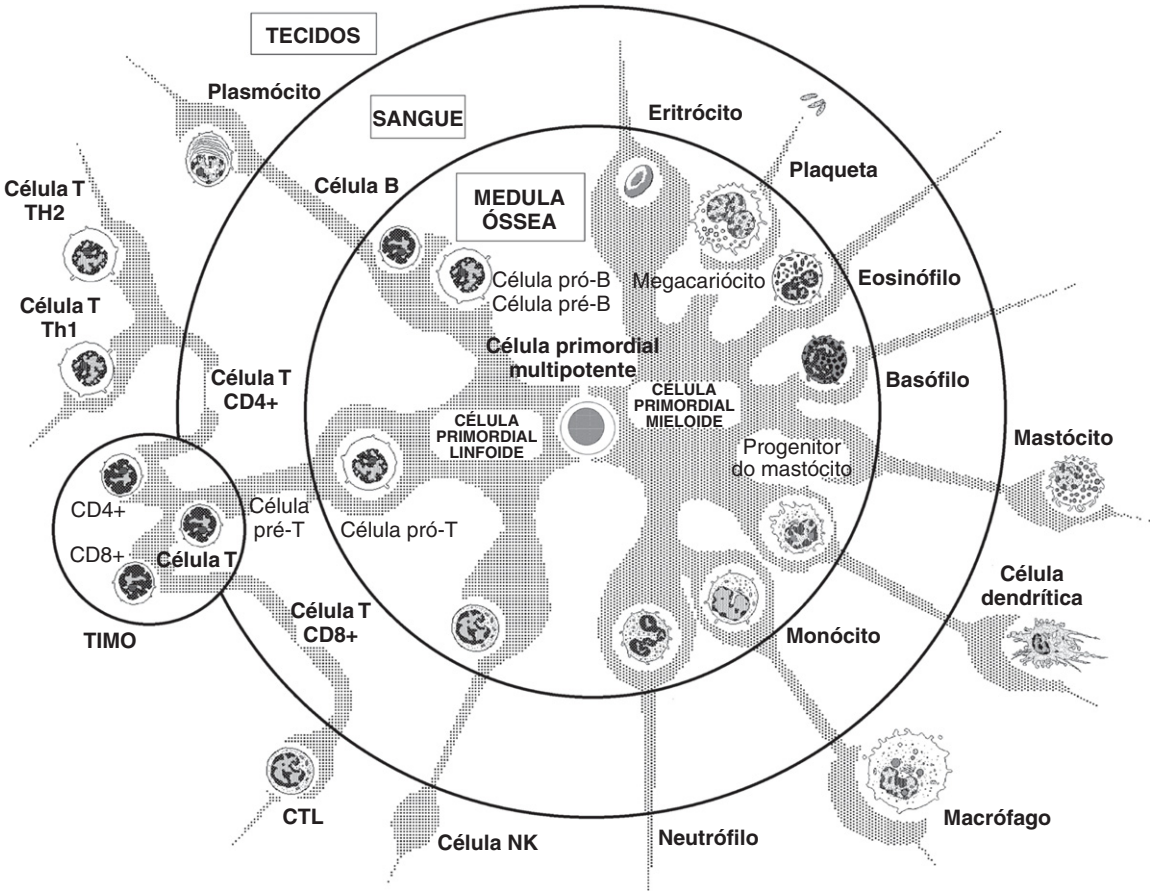


FIGURA **41-1** Linhagem e localização das células sanguíneas e outras células envolvidas na resposta imunológica. Os eventos de diferenciação e proliferação estão indicados no sombreado. Não são mostradas as células T regulatórias e T auxiliares TH17. *Células pré-T,* células T precursoras.

As células T saem da medula óssea como células CD3-CD4-CD8 negativas, de acordo com a classificação da gama de diferenciação (CD) dos antígenos leucocitários antes da entrada no timo. Nos indivíduos jovens, o timo contém grande número de precursores da célula T em desenvolvimento, embebidos em uma trama epitelial conhecida como estroma tímico, que fornece ambiente de sustentação para o desenvolvimento das células T. Os precursores da célula T proliferam extensivamente no timo, porém mais eventualmente são eliminados aqui. O timo de um rato adulto jovem contém 1-2 × 10^8 timócitos. Embora 50 milhões de novas células sejam geradas a cada dia, somente dois milhões destas células sobrevivem para deixar o timo. A via de desenvolvimento das células T no timo ocorre da seguinte maneira. Inicialmente, as células CD3-CD4-CD8 negativas desenvolvem-se em timócitos CD3+pTαCD4+CD8+ (triplo positivo). Cerca de 95% dos timócitos triplo positivos serão eliminados por apoptose, e os 5% remanescentes deixarão o timo como células T duplo positivas CD3+ CD4+ ou CD3+ CD8+.

Após as células T completarem seus estágios de desenvolvimento no timo, elas entram na corrente sanguínea e são então carregadas para os tecidos linfoides secundários, como os linfonodos ou o baço. Se elas encontrarem seu antígeno específico, elas se tornarão ativadas, proliferadas e diferenciadas em células T efetoras. De outra forma, elas continuarão circulando entre a corrente sanguínea e os tecidos linfoides secundários. Nesse meio-tempo, estas células T *naïve* receberão sinais de sobrevivência dos complexos MHC-próprio-peptídeo-próprio.

As células dendríticas imaturas também circulam dos tecidos para os tecidos linfoides secundários, onde elas se desenvolvem em células T ativas. O primeiro encontro da célula T *naïve* com o antígeno na célula dendrítica madura é denominado *priming*, para distinguir-se da resposta de uma célula T efetora ao antígeno.

A amostragem de diferentes complexos peptídeos-MHC por células T *naïve* nas células dendríticas é importante para o encontro específico das células T antígeno-específicas, visto que somente 0,0001% a 0,01% das células T são específicas para qualquer antígeno particular. Uma vez que elas encontram o antígeno, elas cessam a migração, proliferam e diferenciam-se em células T efetoras. Este processo pode levar diversos dias. Ao final deste período, elas deixam o tecido linfoide e entram novamente na corrente sanguínea para migrar para o local da infecção.

As células T CD4+ diferenciam-se posteriormente fora do timo em quatro subtipos distintos. As células T auxiliares TH1 secretam principalmente interleucina IL-2 e interferona (IFN)-γ e ativam os monócitos e as células B, enquanto as células TH2 secretam fundamentalmente IL-4, IL-5, IL-6 e IL-10 e ativam as células B. As células TH17 secretam IL-17 e ativam a resposta neutrofílica para atividade bacteriana extracelular; a função das células T reguladoras (Treg) é suprimir as respostas da célula T.

As células TH1 ativadas produzem IL-2 e receptores para IL-2, sendo ambos importantes na indução da proliferação celular. O receptor IL-2 é composto por três diferentes cadeias: cadeias α, β e γ. As células T em repouso expressam as cadeias β e γ, as quais em conjunto formam o receptor de IL-2 de afinidade intermediária e podem responder a elevadas concentrações de IL-2. O receptor de IL-2 de alta afinidade forma-se quando todas as três cadeias se associam; ele responde a baixas concentrações de IL-2 nas células T ativadas.

As células T CD8+ diferenciam-se em células citotóxicas. As células T CD8+ citotóxicas destroem as células infectadas por vírus ou células-alvo tumorais por meio de dois mecanismos diferentes, denominados apoptose e necrose. A apoptose é diferenciada da necrose pela membrana plasmática intacta nos estágios iniciais da morte celular programada, pelas vesículas na membrana nuclear e pela fragmentação do DNA.

Receptores e outras proteínas da superfície celular

As células envolvidas na imunidade específica expressam muitas glicoproteínas de superfície que ajudam a coordenar suas funções e interações. Estas glicoproteínas incluem as moléculas de adesão, os receptores de citocina e receptores que se ligam e respondem a antígenos específicos e a correceptores e receptores coestimuladores expressos por outras células.

Receptores antígeno-específicos de distribuição clonal. Como mencionado anteriormente, as células T e as células B possuem receptores que reconhecem especificamente o antígeno e são distribuídas de maneira clonal. Estes receptores, ambos membros da superfamília das imunoglobulinas, são os receptores de antígenos das células T (TCR), mencionados anteriormente, e o receptor de antígeno da célula B (BCR). As formas secretadas de BCR constituem as imunoglobulinas encontradas no plasma, fluido extracelular e secreções. O BCR e o TCR reconhecem sequências oligoméricas curtas de uma molécula e exibem especificidade sequencial primária. Além disso, o BCR (mas não o TCR), cuja função é reagir com antígeno não processado, pode reconhecer características estruturais secundárias, terciárias ou quaternárias. A diversidade de repertório de TCR/BCR é gerada por quatro mecanismos principais: (1) recombinação somática, na qual regiões variáveis de cadeias de receptor, que são codificadas em diversas partes denominadas *segmentos gênicos*, são agrupadas nos linfócitos em desenvolvimento pela recombinação somática de DNA (processo conhecido como *rearranjo gênico*); (2) pareamento de cadeias pesadas e leves de BCR, ou de cadeias α e β de TCR; (3) diversidade juncional; e (4) hipermutação somática. Tanto nos BCRs quanto nos TCRs, a diversidade é significativamente aumentada pela adição e subtração de nucleotídeos na junção entre os segmentos gênicos. Como o número total de nucleotídeos adicionados pela diversidade juncional é aleatório, os nucleotídeos adicionados podem romper a estrutura principal de leitura das sequências codificadas, causando alterações estruturais que levarão a uma proteína não funcional. Este efeito é denominado rearranjo não produtivo. Como dois dentre três rearranjos são não produtivos, muitos progenitores de células B nunca terão sucesso em produzir BCRs e nunca finalizam o desenvolvimento (para plasmócitos e células de memória). A diversidade juncional é obtida somente à custa de gasto celular considerável.

Os genes modificados das células B (mas não das células T) são posteriormente diversificados pela hipermutação somática. A hipermutação somática é o processo da introdução de pontos de mutações nas regiões variáveis dos genes modificados de cadeias pesadas e leves em taxa muito elevada. A hipermutação somática ocorre somente quando as células B respondem ao antígeno juntamente com os sinais das células T ativadas. As mutações que são deletérias e não podem ligar-se ao antígeno removerão as células B (seleção negativa). Aquelas que são positivas selecionarão as células B com uma capacidade de ligação antigênica ainda mais aperfeiçoada (*maturação de afinidade*), causando a expansão clonal destas células B.

Receptores de ligação antigênica de distribuição não clonal. A maioria das células possui receptores que se ligam e apresentam determinado antígeno especificamente, mas que não apresentam distribuição clonal. Estes receptores são membros da superfamília das imunoglobulinas e incluem duas classes de proteínas codificadas no complexo de genes de histocompatibilidade maior (MHC) denominado MHC I e MHC II. As células T reconhecem os antígenos próprios e não próprios como fragmentos de peptídeos ligados aos antígenos do MHC. As moléculas do MHC I e MHC II reconhecem os peptídeos oriundos de proteínas que foram processadas internamente. As proteínas do MHC I liberam peptídeos originados de compartimentos do citosol, enquanto as proteínas do MHC II liberam peptídeos de compartimentos vesiculares. As moléculas do MHC I e MHC II não discriminam a estrutura primária completa do peptídeo, porém reconhecem duas (ou mais) posições de "ancoragem" no peptídeo separadas por uma curta sequência de aminoácidos de praticamente qualquer composição ou sequência. Fragmentos peptídicos liberados através do MHC I ativam células T CD8+ para destruir; os fragmentos de peptídeos liberados por MHC II ativam a função das células T CD4+ para auxiliar as células B e macrófagos tornando-os ativos.

As propriedades poligênicas e polimórficas do MHC dificultam aos patógenos a evasão às respostas imunológicas. O termo poligênico refere-se ao fato de que o MHC contém diversos genes diferentes de MHC I e MHC II; polimórfico indica que existem variantes múltiplas de cada gene.

O MHC é localizado no cromossomo 6 nos humanos. Existem três genes de classe I nos humanos, denominados *HLA-A*, *HLA-B* e *HLA*-C (genes MHC I clássicos). Também há três pares de genes classe II denominados *HLA-DR*, *HLA-DP* e *HLA-DQ*. O grupo HLA-DR contém um gene extra da cadeia β, cujo produto pode parear com a cadeia DRα, dando origem a quatro tipos de proteínas MHC II. A expressão dos genes MHC II é induzida pela interferona γ através da produção de um ativador de transcrição conhecido como *transativador do MHC classe II* (CIITA). A ausência do CIITA causa imunodeficiência grave.

Restrição pelo MHC refere-se ao reconhecimento antigênico por células T em um contexto MHC próprio. Sendo assim, um MHC I não próprio liberando o mesmo peptídeo não seria reconhecido e não ativaria as células T. Moléculas MHC não próprias são reconhecidas por 1% a 10% das células T, em evento denominado *alorreatividade*. Na alorreatividade, o reconhecimento, seja do peptídeo antigênico (ligação peptídeo-dominante) ou da molécula MHC estranha, independentemente de a qual peptídeo esteja ligada (ligação dominante MHC), leva à ativação da célula T.

Outros genes situados no *locus* do MHC incluem os componentes da cascata do complemento, tais como C2, C4, fator B, e citocinas que incluem o fator de necrose tumoral (TNF-α). Estes genes são referidos como *genes do MHC classe III*. Além dos genes MHC I e II altamente polimórficos, há muitos genes que codificam moléculas similares ao MHC I, os quais exibem discreto polimorfismo e são denominados *MHC classe Ib*. Alguns genes MHC Ib (p. ex., família gênica MIC) são induzidos durante estresse celular e regulam a função NK.

A maioria dos indivíduos é heterozigótica em cada *locus* do MHC. O polimorfismo do MHC afeta o reconhecimento antigênico da célula T através da influência tanto na ligação peptídica quanto na interação entre o TCR e a molécula MHC.

Mediadores

Várias proteínas hidrossolúveis afetam ou geram reações imunológicas específicas. Dois grupos principais de interesse na imunoterapia são as citocinas e os anticorpos humorais.

Citocinas. As citocinas são produzidas por ampla variedade de células. Elas exercem papel crucial na estimulação da produção de células sanguíneas de todos os tipos e na regulação da diferenciação, ativação e supressão das células envolvidas na imunidade específica. Algumas citocinas são referidas como interleucinas; citocinas também incluem interferonas e fatores estimuladores de colônia. As citocinas exercem efeitos locais e a distância e ativam células de forma autócrina (causando autorresposta) e parácrina (afetando outras células).

Importante característica de ação das citocinas é que múltiplas citocinas frequentemente atuam em conjunto para favorecer uma mudança específica na atividade celular. A proliferação e a diferenciação das células T efetoras importantes para a imunidade mediada por células (CMI) depende da atuação de citocinas TH1, como IL-2, IL-12, interferona γ. A ativação das células B para a imunidade humoral é baseada na liberação de várias interleucinas (IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13) pelas células TH2. As citocinas TH1 são importantes na estimulação da diferenciação das células B, desencadeando a produção de imunoglobulinas IgG1, IgG2 e IgG3. As citocinas TH2 estimulam a produção de IgE e IgG4. As ações de citocinas selecionadas estão resumidas na Tabela 41-1.

Anticorpos humorais. Os anticorpos sintetizados e liberados pelos plasmócitos intermedeiam diretamente a imunidade humoral. Como exibido na Figura 41-2, a estrutura básica da imunoglobulina consiste em duas cadeias pesadas e duas cadeias leves, ligadas de modo covalente por pontes dissulfeto. Ambas as cadeias con-

TABELA **41-1**

Citocinas Relacionadas e suas Relações Funcionais

CITOCINA	SECRETADA POR	FUNÇÕES
Hematopoese Linfoide		
IL-7	SC	Linfopoietina-1 Crescimento de células pró-B e pré-B Crescimento de células T $CD4^-$ e $CD8^-$
Fatores Estimulantes das Células T		
IL-1 (α e β)	APC, B, Ep, En	Regulação ascendente dos receptores de IL-2 nas células T Febre (pirógeno endógeno) Reabsorção óssea (OAF)
IFN-α	B, Ma	Morte de células infectadas por vírus Desvio isotípico Regulação ascendente de Ag MHC da classe II
IFN-β	Fb, Ep	Igual ao IFN-α
IFN-γ	T	Igual ao IFN-α Regulação ascendente dos receptores IL-2
IL-2	T	Proliferação das células T e formação dos linfócitos I citotóxicos
IL-10	T, B	Proliferação das células T Inibição da síntese das citocinas por células TH1 Cofator do crescimento dos mastócitos Aumento da expressão das moléculas MHC da classe II
Fatores Estimuladores das Células B		
IL-4	T	Ativação das células B em repouso Desvio isotípico (IgG1 e IgE)
IL-5	T	Proliferação das células B Desvio isotípico (IgA, IgM) Fator de diferenciação dos eosinófilos
IL-6	T, M, Fb	Proliferação das células B Morte das células infectadas por vírus
IL-13	$CD4^+$ T	Monócitos assumem características dendríticas Estimulação da diferenciação das células B
Exterminadores de Tumores e Imunidade Mediada por Células		
TNF-α	Ma	Morte das células tumorais Relacionado com IFN-γ e TNF-β Promoção da cicatrização Angiogênese
TNF-β	T	Morte das células tumorais (linfotoxina)
IL-12	Ma	Estimulação das células Th1 e IMC Inibição das células TH2 e produção de IgE
Fatores Mieloides		
IL-3	L, My	CSF de tipo celular granulócito múltiplo
IL-8	Ma, En	Quimiotaxia dos neutrófilos (e linfócitos) Cofator de diferenciação dos granulócitos
IL-9	T	Crescimento do precursor das células eritroides Crescimento dos mastócitos
IL-11	SC	Crescimento e diferenciação dos megacariócitos
GM-CSF	L, My	CSF dos granulócitos/monócitos
M-CSF	L, My	CSF dos monócitos
G-CSF	L, My	CSF dos granulócitos/células eritroides
Eritropoietina	RC	Crescimento e diferenciação dos eritroides

Esta tabela resumida não pretende fornecer a lista completa de todas as funções biológicas das citocinas, mas apontar as relações entre elas.
Ag, antígeno; *APC,* célula apresentadora de antígeno; *B,* célula B; *IMC,* imunidade mediada por células; *CSF,* fator de estimulação de colônias; *En,* célula endotelial; *Ep,* célula epitelial; *Fb,* fibroblasto; *G,* granulócito; *L,* célula linfoide; *M,* monócito; *Ma,* macrófago; *My,* célula mieloide; *OAF,* fator de ativação do osteoclasto; *RC,* córtex renal; *SC,* estroma celular; *T,* célula T; *TNF,* fator de necrose tumoral.

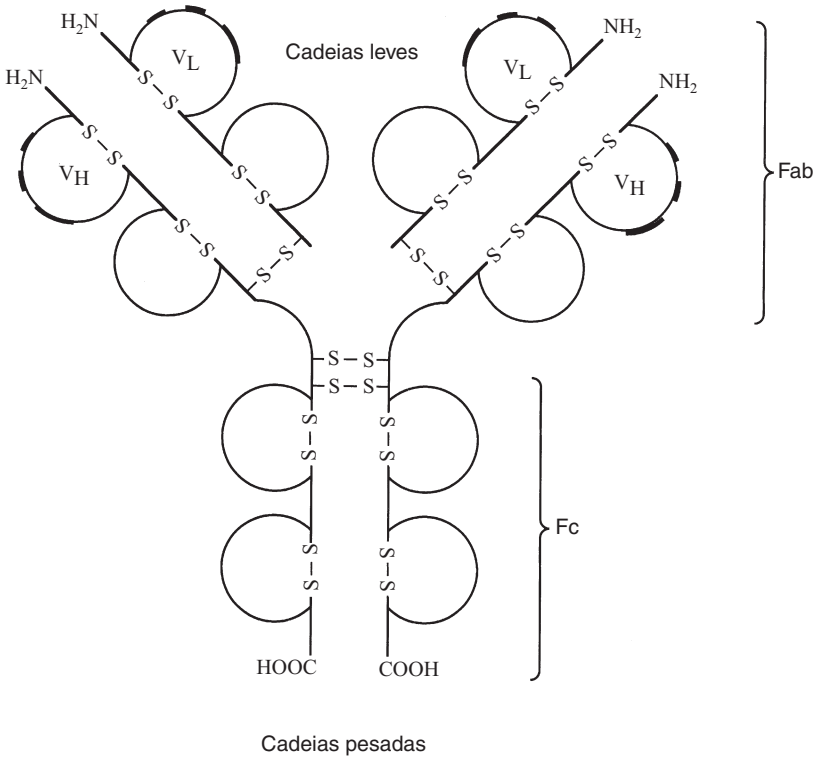


FIGURA **41-2** Diagrama de um anticorpo IgG, incluindo ligações dissulfeto. O *"fragmento cristalizado"* (*Fc*) da molécula, formado por porções das duas cadeias pesadas, contém os sítios de ligação para células específicas e o complemento; cada *"fragmento do anticorpo" (Fab)* remanescente, que consiste em uma cadeia leve e na porção restante de uma cadeia pesada, inclui as regiões variáveis (*VL* e *VH*) que participam da ligação do anticorpo. As sequências hipervariáveis das regiões variáveis são mostradas nos segmentos espessados.

sistem em dois ou mais domínios, cada um deles definido por uma única ponte dissulfeto na cadeia. A cadeia pesada é composta de três ou quatro domínios constantes e um domínio variável. A cadeia leve compõe-se de um domínio constante e outro variável. Acredita-se que as regiões de dobradiças relativamente flexíveis encontradas em certas imunoglobulinas sejam os remanescentes dos domínios constantes primordiais. As sequências finais no terminal amino de cada cadeia compõem as regiões variáveis da molécula. Dentro de cada região variável há sequências hipervariáveis, as quais são responsáveis pela ligação antígeno-específica. Há dois tipos de cadeias leves λ e κ. A relação entre cadeias λ e κ difere nas várias espécies, sendo de 1:20 nos ratos e de 1:2 nos humanos. Às vezes, esta razão λ para κ é empregada na identificação do mieloma múltiplo.

A classe do anticorpo é determinada por sua cadeia pesada. Existem cinco cadeias pesadas ou isotipos: IgM, IgG, IgD, IgA e IgE. A IgG é o subtipo mais abundante e tem várias subclasses: IgG1, IgG2 (IgG2a e IgG2b), IgG3 e IgG4. A região aminoterminal do domínio variável (domínio v) das cadeias pesadas e leves (V_H e V_L) liga-se ao antígeno, ao passo que o domínio constante (domínio C) das cadeias pesadas e leves (C_H e C_L) compõe as regiões constantes.

Estes domínios formam a região Fc da molécula (Fc é o "fragmento cristalizável" de uma imunoglobulina policlonal). A região Fc determina a especificidade antigênica de cada isotipo em diferentes receptores Fc nos fagócitos, mastócitos e outras células envolvidas nas reações inflamatórias. A região Fc também determina a ativação do complemento por IgG e IgM.

Existem três regiões distintas nos domínios V_H e V_L dos anticorpos chamadas HV1 (hipervariável 1), HV2 e HV3 (HV3 é o sítio mais variável de cada domínio). Elas são separadas por regiões de esqueleto estrutural (FRs), denominadas FR1, FR2, FR3 e FR4. As seis regiões hipervariáveis em cada braço do anticorpo que formam o sítio de ligação antigênico, quando aproximadas, são complementares ao antígeno e, por isso, chamadas de *regiões determinantes complementares* ou CDRs. Existem três CDRs: CDR1, CDR2 e CDR3. As moléculas antigênicas fazem contato com anticorpo sobre uma grande área de sua superfície e ligam-se de modo não covalente por forças eletrostáticas, pontes de hidrogênio, forças de van der Waals e interações hidrofóbicas.

As formas secretada e transmembrana de Igs são geradas através de união alternativa de domínios de cadeias pesadas. Há dois sítios poliadenilados que determinam a geração das formas transmembrana e secretada das imunoglobulinas. Todas as células B inicialmente expressam IgM em sua forma transmembrana, mas ao contato com antígeno elas geram as formas secretadas e sofrem a troca de isotipo para gerar outros anticorpos.

As diferenças sequenciais entre as cadeias pesadas de Ig levam os vários isotipos a diferir em número e localização de suas pontes dissulfeto, número de núcleos oligossacarídeos anexados, número de domínios C e comprimento da região da dobradiça.

A IgM, que é coexpressa com a IgD na superfície das células, predomina nos neonatos e na fase inicial ou primária das respostas imunológicas a desafios antigênicos. IgG, IgA e IgE são importantes na resposta antigênica nas exposições subsequentes. Devido à sua longa meia-vida (aproximadamente 21 dias), a IgG corresponde a cerca de 75% das imunoglobulinas circulantes. A IgG é o principal e mais importante anticorpo opsonizante para a fagocitose; exerce papel central nas respostas imunológicas sobre antígenos submucosos. Os receptores Fc para IgG são encontrados em neutrófilos, monócitos e células dendríticas.

Habitualmente, a IgA é produzida em quantidade cerca de três vezes maior que todas as outras imunoglobulinas juntas. A IgA possui duas subclasses, IgA1 e IgA2. O isotipo IgA2 é encontrado na maioria das secreções mucosas e constitui cerca de 40% da IgA salivar total. É importante na imunidade de mucosas e na imunologia da cárie. Tanto a IgA quanto a IgM são ligadas pelo receptor polimérico de imunoglobulina (pIgR), o qual não faz parte da família de receptores Fc. Encontrado na superfície basolateral do epitélio ductal e nas células epiteliais intestinais, o pIgR permite o transporte destas duas imunoglobulinas, por transcitose, através do epitélio, e para as secreções. A IgA é importante na imunidade específica contra antígenos supramucosos e nas reações anti-inflamatórias submucosas. Apesar de a produção de IgA circulatória (basicamente IgA1) ser igual à da IgG, ela tem meia-vida mais curta (aproximadamente 7 dias) e menor concentração sérica.

A IgE é evolutivamente relacionada à IgG na sua origem ancestral, podendo ser referenciada até a IgY, imunoglobulina predominante nos vertebrados não mamíferos. A IgE liga-se com afinidade extremamente elevada aos receptores Fc dos mastócitos

e basófilos, promovendo inflamaçao imediata (importante no início da inflamação aguda e crônica). A IgE também se liga a receptores de baixa afinidade nos eosinófilos e permite que eles exerçam efeitos anti-helmínticos e antiparasitários. A produção de IgE é extremamente regulada.

O papel da IgD é menos claro; não é um anticorpo de resposta secundária porque pode ser coexpresso com a IgM em uma única célula B. O mRNA da IgD e da IgM é produzido como cópia única. Modificações pós-transcricionais determinam se será produzida a IgM ou a IgD. Acredita-se que a IgD previna a indução de tolerância das células B, que pode ocorrer em células B que expressam isoladamente a IgM. Foram encontrados receptores Fc para IgD em células T.

Cada plasmócito produz um anticorpo singular devido à distribuição clonal dos BCR. Inicialmente, a diferenciação das células B em plasmócitos resulta na produção de anticorpos IgM. Se o antígeno também foi apresentado à células T CD4+ pelas células B, as células T podem guiar a diferenciação das células B para células de memória e não para plasmócitos. Na via de memória, o isotipo pode ser alterado. A exposiçao antigênica subsequente pode evocar a produção de IgA, IgG ou IgE. Este processo de troca de isotipo promove interação mais apropriada dos anticorpos com o complemento e com células imunológicas mieloides (p. ex., neutrófilos, monócitos, mastócitos e eosinófilos).

Iniciação, Progressão e Término das Respostas Imunológicas Específicas

O sistema imunológico está usualmente empenhado na regulação homeostática de antígenos derivados do hospedeiro. Uma vez formado um receptor antigênico, ele deve ser rigorosamente testado contra peptídeos próprios. Dado o número incrível de receptores formados, é importante que aqueles linfócitos que atingem a maturidade estejam aptos ao reconhecimento de antígenos estranhos. Em geral, os linfócitos em desenvolvimento cujos receptores interagem fracamente com antígenos próprios, ou ligam antígenos de um modo particular, recebem um sinal de sobrevivência. Por outro lado, os linfócitos com receptores fortemente próprio-reativos precisam ser destruídos para prevenir a autoimunidade através de seleção negativa. O destino dos linfócitos na ausência de qualquer sinal é a morte. Além disso, o sistema imunológico participa da sua mais amplamente conhecida função inflamatória, denominada *resposta imunológica*.

As respostas imunológicas são as alterações mensuráveis na atividade do sistema imunológico após alguma perturbação antigênica. Elas são geralmente iniciadas por reação inflamatória imediata, resultante da ativação de fatores solúveis (p. ex., complemento) encontrados no fluido extracelular ou mediadores liberados por leucócitos, especialmente o mastócito. A resposta inflamatória imediata sinaliza às células endoteliais das vênulas pós-capilares que recrute leucócitos apropriados do sangue, de fase aguda ou crônica apropriados. As células inicialmente recrutadas são aquelas que não necessitam de progressão através de proliferação ou diferenciação para exercer seu efeito, tais como os neutrófilos. Os neutrófilos são as células predominantes na inflamação aguda. A inflamação aguda pode ser seguida pela crônica, mais lenta, envolvendo células menos maduras capazes de diferenciação celular adaptativa (com ou sem proliferação). A proliferação e a diferenciação de clones celulares que reconhecem antígenos específicos constituem a resposta imunológica específica.

As respostas imunológicas específicas envolvem séries de eventos (Fig. 41-3), em que cada qual oferece um sítio potencial para a intervenção imunoterapêutica. Incluídos nestas séries de eventos estão o processamento e a apresentação antigênicas, a seleção de células T, a diferenciação linfocitária, a função efetora e a finalização do processo. Estes eventos ocorrem em resposta às alterações nas concentrações intra e extracelulares de antígenos.

Processamento antigênico

O processamento antigênico é a degradação parcial de antígenos poliméricos em unidades oligoméricas (especialmente a degradação de uma proteína em pequenos peptídeos), as quais são subsequentemente ligadas por moléculas MHC I ou MHC II. Vários peptídeos hidrofóbicos e glicolipídeos podem ser ligados por antígenos CD1, os quais estão relacionados às moléculas MHC I e II.

Antígenos intracelulares. O processamento de antígenos intracelulares gerados dentro do retículo endoplasmático ou no citosol ocorre continuamente em todas as células. As proteínas são degradadas nas células e substituídas por proteínas recentemente sintetizadas. A degradação proteica ocorre em uma estrutura grande, similar à protease de múltiplas subunidades, denominada *proteassoma*. Os peptídeos podem ser posteriormente ordenados no retículo endoplasmático (RE) com auxílio das aminopeptidases. Alguns proteassomas aceitam proteínas para degradação apenas se elas forem marcadas por pequenos polipeptídeos chamados de *ubiquitina*. Os peptídeos gerados no citosol são transportados para o RE, onde se ligam a moléculas MHC I nascentes.

Vírus e certos tipos de bactérias são degradados no citosol ou em compartimentos nucleares antes de serem apresentados no contexto de MHC I. Estruturalmente, o MHC I consiste em duas cadeias polipeptídicas, α e β. A cadeia α é a maior e tem três domínios, α1, α2 e α3. A cadeia β não polimórfica, menor, chamada *microglobulina* β2, é unida, de modo não covalente, ao domínio α3. Apenas a cadeia α atravessa a membrana. Os domínios α1 e α2 formam a fenda que liga o fragmento peptídico e são altamente polimórficos. Os peptídeos que se ligam a moléculas MHC I são transportados do citosol ao RE. O sítio de ligação peptídico do MHC I é formado no lúmen do RE e nunca exposto no citosol. A expressão de MHC I na superfície celular é instável a menos que se ligue ao peptídeo. Mutações em um sítio onde os peptídeos se ligam à proteína MHC I causam redução significativa na expressão desta molécula na superfície celular. Mutações nos transportadores associados ao processamento antigênico (TAPs) podem também impedir o transporte de peptídeos do citosol para o lúmen do RE.

Cadeias α de MHC I recentemente sintetizadas ligam-se à proteína acoplada, conhecida como *calnexina*, que retém o MHC I em uma estrutura parcialmente pregueada do RE. Quando a β2 microglobulina se liga à cadeia α, o complexo dissocia-se da *calnexina* e liga-se a outro acoplamento, a *calreticulina*. Uma terceira proteína, *tapasina*, forma uma ponte entre as moléculas MHC I e o TAP, permitindo o transporte do peptídeo adequado proveniente do citosol. A maioria das proteínas acopláveis exerce um papel na seleção de peptídeos com afinidade de ligação elevada.

Os vírus desenvolveram vários meios para escapar do reconhecimento através da prevenção da aparência do peptídeo: complexos MHC I na superfície celular. Por exemplo, o vírus herpes simples previne o transporte de peptídeos virais para o RE através da produção de proteínas que se ligam e inibem o TAP, ao passo que os adenovírus produzem uma proteína que liga moléculas MHC I, retendo-as no RE. Os citomegalovírus aceleram a translocação retrógrada do MHC I para o interior do citosol, onde são degradados.

Antígenos extracelulares. A maioria das bactérias patogênicas e alguns parasitas eucarióticos replicam-se no endossoma e no lisossoma que formam o sistema de vesículas. Patógenos como a Leishmania e micobactérias são englobados pelos macrófagos por meio da endocitose. As vesículas endocíticas resultantes gradualmente tornam-se acidificadas e, finalmente, fundem-se com os lisossomas, formando os fagolisossomas. Estas organelas contêm proteases ácidas que são ativadas em pH ácido, resultando na degradação da proteína antigênica. Entre as proteases ácidas, estão as catepsinas cisteínas proteases B, D, S e L. A catepsina L é a mais ativa da família. Pontes dissulfeto também precisam ser rompidas para o processamento peptídico. Os peptídeos degradados dos patógenos são então apresentados no contexto de moléculas MHC II para as células T.

Cada proteína MHC II contém duas cadeias ligadas não covalentemente, α e β, ambas transmembrana. Há dois domínios α, α1 e α2, e dois domínios β, β1 e β2. Os domínios α1 e β1 são altamente polimórficos e formam o sítio de ligação peptídico. O pregueamento de α1 e β1 é mais aberto que o dos domínios α1 e α2 do MHC I; sendo assim, as extremidades dos fragmentos peptídicos ficam expostas.

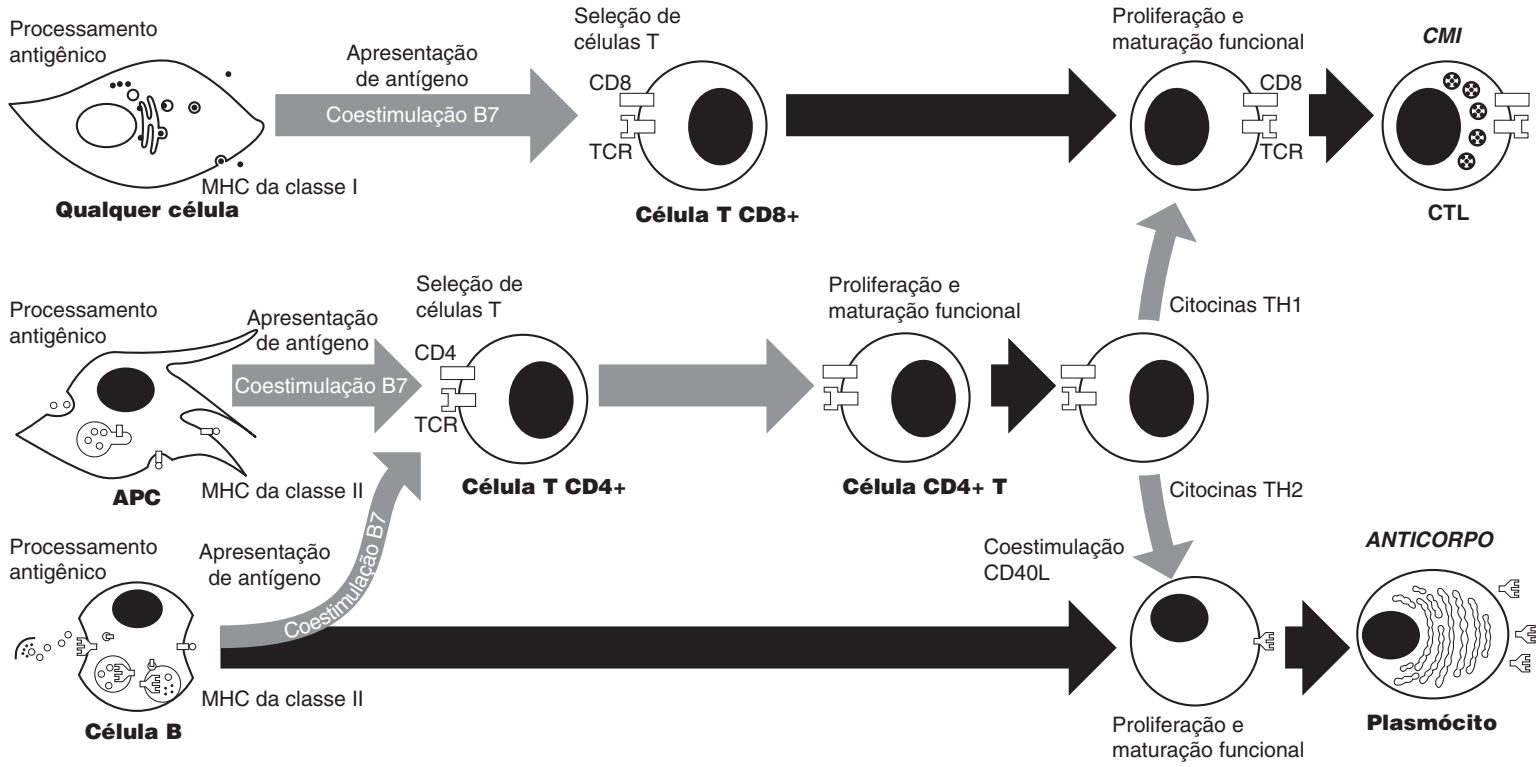


FIGURA **41-3** Visão geral das respostas imunológicas específicas. Para simplificar, o receptor IL-2 e as células auxiliares TH17 e T regulatórias não são mostradas. *APC*, célula apresentadora de antígeno; *IMC*, imunidade mediada por células; C*TL*, linfócito T citotóxico.

A ligação de peptídeos não específicos do MHC II é evitada através da associação do MHC II no RE com um terceiro polipeptídeo denominado *cadeia invariável*. A cadeia invariável, através da formação de um acoplamento com MHC II, cobre a fenda de ligação ao antígeno. As cadeias invariáveis também direcionam o MHC II para compartimentos endossômicos de baixo pH onde o carregamento peptídico pode ocorrer. A cadeia invariável é, então, rompida por proteases ácidas, como a catepsina S, para gerar uma forma ramificada. A clivagem subsequente libera a molécula MHC II, deixando um fragmento chamado *CLIP* ligado ao MHC II.

A maioria das moléculas MHC II é levada à superfície celular em vesículas, as quais se fundem em certo ponto com os endossomas, onde eles se encontram e ligam peptídeos derivados de proteínas próprias e não próprias. O HLA-DM auxilia no processo estabilizando as moléculas MHC II que, de outra forma, se agregariam. Também catalisa a remoção de CLIP e o carregamento do peptídeo para a fenda do MHC II. O HLA-DM, estreitamente relacionado à molécula MHC II, não se liga ao peptídeo porque sua fenda é fechada. O HLA-DM também remove peptídeos fracamente ligados, permitindo a ligação de peptídeos de alta afinidade. Os peptídeos ligados ao MHC podem permanecer vários dias assim se a célula apresentadora de antígeno não encontrar seu alvo; por isso, a elevada afinidade de ligação do peptídeo à fenda é importante.

Uma segunda molécula MHC II atípica, chamada HLA-DO, é produzida nas células epiteliais tímicas e células B. Ao contrário do HLA-DM, que auxilia na remoção do CLIP e na ligação peptídica, o HLA-DO inibe a função do HLA-DM e, assim, inibe o carregamento de antígeno. A capacidade de ativação do HLA-DM é maior que a capacidade inibitória do HLA-DO, tendo em vista que a interferona γ estimula o HLA-DM, mas não o HLA-DO.

Ativação da célula T

O reconhecimento, a ativação e a função efetora da célula T dependem do contato célula a célula mediado por moléculas de adesão celulares. As células T entram nos linfonodos através da ligação a dilatações pós-capilares especializadas chamadas de *vênulas endoteliais altas*. As principais classes de moléculas de adesão envolvidas na interação linfocitária são as selectinas, as integrinas, os membros da superfamília das Ig e moléculas similares à mucina. As selectinas são importantes para o direcionamento leucocitário para tecidos específicos e podem ser expressas tanto em leucócitos (selectina L) como em células endoteliais (selectina P e E). As selectinas são moléculas de superfície celular com estrutura central comum, mas com diferentes domínios similares à lectina nas suas porções extracelulares. O domínio lectina liga-se a grupos específicos de açúcares em uma cadeia de carboidratos. A selectina L liga-se ao núcleo carboidrato de moléculas similares à mucina, denominadas adressinas vasculares, que são expressas na superfície das células endoteliais. A interação entre a selectina L e as adressinas vasculares é responsável pelo direcionamento específico das células T *naïve* para os tecidos linfoides, ao passo que as integrinas e a superfamília Ig estão envolvidas na sua migração através da barreira endotelial.

Da mesma forma que a ligação dos neutrófilos às células endoteliais é guiada pelas quimiocinas, a migração das células *naïve* nos tecidos linfoides é guiada por moléculas similares, como a quimiocina dos tecidos linfoides secundários. Esta interação aumenta tanto a afinidade quanto a expressão das integrinas na superfície das membranas da célula T, o que interrompe essas células e promove seu movimento através da camada endotelial no sentido de entrar para o parênquima linfoide. A integrina LFA-1, por exemplo, tem expressão em todas as células T. Ela se liga às moléculas de adesão da superfamília Ig, tais como ICAM-1 e ICAM-2, que têm expressão no endotélio e nas APCs. A ligação à LFA-1 permite a migração dos leucócitos através das paredes vasculares para os linfonodos, capacitando-os a exibir o antígeno na superfície das APCs. A ICAM-3, outra molécula de adesão, é expressa apenas nos leucócitos e liga-se a seu par (sinal DC) nas células dendríticas. A ligação de CD58 (LFA-3) nas APCs ao CD2 nas células T é outro exemplo de interações das moléculas de adesão.

A associação inicial das células T com as APCs é mediada pelo inter-relacionamento de múltiplas moléculas de adesão. A ligação de LFA-1, ICAM-3 e CD2 nas células T à ICAM-1, ICAM-2, sinal DC e CD58 nas APCs fornece redundância suficiente, e, mesmo em caso de perda de um pareamento, as células T ainda podem ligar-se e reconhecer o antígeno específico nas APCs. A ligação transitória das APCs permite à célula T selecionar um grande número de MHC: sequências peptídicas nas APCs, e, se ela reconhece o antígeno, a sinalização através do TCR pode aumentar significativamente a afinidade da LFA-1 pela ICAM-1.

Os sinais tanto para antígenos específicos quanto para moléculas coestimulatórias são necessários para expansão clonal das células T. na ausência de sinais coestimulatórios, a ativação das células T através do receptor antigênico conduz à anergia ou irresponsividade. As células anérgicas são destruídas pela morte celular. As moléculas coestimulatórias melhor caracterizadas são glicoproteínas estruturalmente relacionadas pertencentes à família B7. As mais conhecidas são B7.1 (CD80) e B7.2 (CD86). Elas se ligam ao receptor CD28 na superfície de células T *naïve* e se coestimulam na presença do receptor antigênico. Uma vez ativada, a célula T *naïve* regula para cima o CD40 ligante, que se liga ao receptor CD40 nas APCs e, posteriormente, ativa tanto as células T quanto as APCs. As células T ativadas irão, então, estimular o antígeno 4 associado ao linfócito T citotóxico (CTLA-4 ou CD52), o qual apresenta estrutura similar ao CD28 e limita a ativação posterior pela ligação à família B7 de moléculas coestimulatórias. Desta forma, a ativação e proliferação das células T é regulada.

Células dendríticas residentes, como as células de Langerhans, são capazes de captar os antígenos por fagocitose ou macropinocitose. Elas podem migrar e levar o antígeno aos tecidos linfoides secundários, onde elas perdem a capacidade de fagocitar, mas adquirem habilidade de apresentar os antígenos às células B e T. Tanto as células dendríticas quanto as células B podem ligar-se a antígenos solúveis e apresentá-los como peptídeos: complexos MHC II às células T. As células B não expressam constitutivamente moléculas coestimulatórias; elas necessitam ser ativadas por bactérias para expressar B7.1 e B7.2.

O verdadeiro reconhecimento do antígeno pelo TCR é uma reação de baixa afinidade. Esta característica permite que muitos TCRs de uma dada célula T venham a interagir com poucos antígenos específicos apresentados pela célula apresentadora de antígeno. Múltiplas interações são importantes, pois a ativação da célula T depende do número de TCRs que interagem com o antígeno ao longo do tempo.[42] Fatores que influenciam a ativação da célula T incluem o número de moléculas antigênicas apresentadas pela célula apresentadora de antígeno, a afinidade do TCR pelo antígeno e o número de TCRs. Se a interação do TCR com o peptídeo antigênico é suficiente, os TCRs se agrupam na superfície da célula T e são regulados para baixo (os TCRs são provavelmente interiorizados). Com a coestimulação, a redução de aproximadamente 4.250 TCRs leva à ativação da célula T.

Nos estágios precoces da exposição ao antígeno, os sinais coestimulatórios permitem que as células T tornem-se receptivas aos sinais de diferenciação, permitindo que elas proliferem ou amadureçam funcionalmente. Estes sinais também bloqueiam a apoptose. Nos estágios tardios, os mesmos sinais podem permitir às células T diferenciarem-se até seu final, até mesmo ao ponto da sua morte.

Diferenciação

Após o reconhecimento do antígeno pelo TCR e pelo BCR, eventos de sinalização intracelular permitem que a célula T se diferencie em células funcionalmente maduras (Fig. 41-4). Muitas das imunoterapias atuais são direcionadas a este estágio da resposta imunológica específica. A ligação do antígeno ao seu receptor ocasiona o agrupamento de receptores antigênicos nos linfócitos, o que consiste no primeiro passo da transdução do sinal. O agrupamento dos receptores antigênicos ocasiona a ativação de moléculas de sinalização intracelulares. Proteínas tirosina-cinases são enzimas que afetam a função de outras proteínas pela adição de um grupo fosfato a certos resíduos de tirosina. Fatores de crescimento específicos como o C-kit têm domínios citoplasmáticos que contêm atividade tirosina-cinase intrínseca. A sinalização das células T e B é diferente da do C-kit, pois o TCR e o BCR não apresentam domínios cinase-intrínsecos; em vez disso, dependem

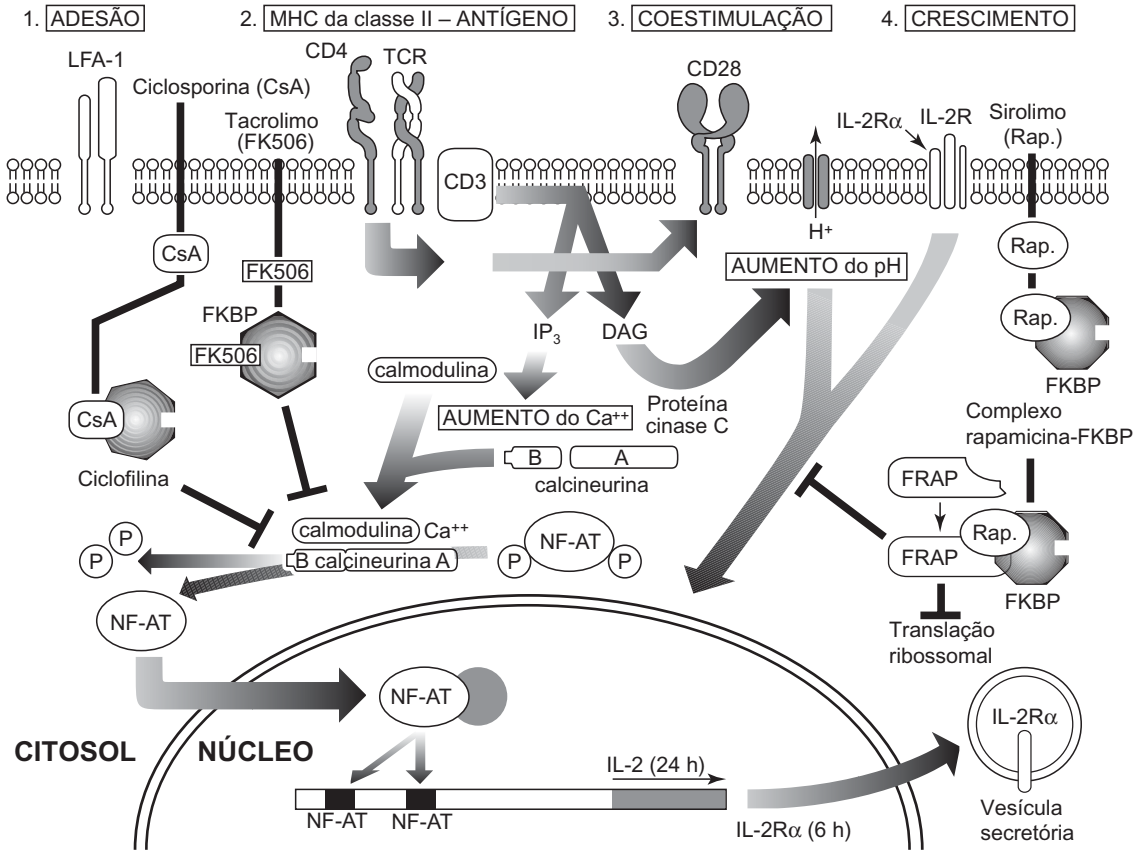


FIGURA **41-4** Mediadores intracelulares da diferenciação das células T e sua inibição pelos fármacos imunossupressores. O trajeto da cinase Map não é mostrado. *CsA*, ciclosporina; *DAG*, diacilglicerol; *Rap*, sirolimo.

da interação com outras tirosina-cinases conhecidas como tirosina-cinases associadas ao receptor.

Existem áreas especializadas dentro da camada lipídica dupla da membrana que contêm quantidades elevadas de esfingolipídios e colesterol. Estas áreas são chamadas de *rafts lipídicos* (áreas lipídicas especiais). Moléculas de sinalização associam-se aos *rafts lipídicos*. A ruptura dos *rafts lipídicos* inibe a sinalização das células B e T.

A sinalização através das células B e T é dirigida por complexa rede de elementos de sinalização intracelular, os quais podem fosforilar e ativar outros elementos para converter o sinal do receptor. Proteínas cinases associadas ao receptor estão localizadas na superfície interna da membrana celular e não podem eficientemente ativar seus alvos citosólicos a menos que elas estejam ativadas. Sua ativação e subsequente fosforilação das tirosinas nas cadeias associadas ao receptor recruta outras proteínas tirosina-cinases, que então convertem o sinal. A família cinase Src envolvida na sinalização dos receptores das células T e B é um exemplo deste tipo de elemento sinalizador.

As cadeias variantes do receptor de antígenos do linfócito são associadas a cadeias acessórias não variantes que medeiam a função de sinalização do receptor. O BCR está associado às cadeias não variantes Igα e Igβ. O TCR está associado a múltiplas cadeias acessórias não variantes (ε, γ, δ e ζ). As cadeias acessórias possuem uma estrutura denominada *núcleo de ativação imunotirosina* (ITAM), o qual lhes permite sinalizar quando o BCR ou o TCR estão ligados ao antígeno. Os ITAMs são tirosina-cinases fosforiladas associadas à família receptora Src, que lhes confere habilidade de ligação a membros de uma segunda família de tirosina-cinases (Syk nas células B e Zap70 nas células T). A atividade enzimática de cada cinase da família Src é regulada por um estado de fosforilação do seu domínio cinase e da sua região terminal carboxi, cada qual contendo um resíduo regulatório de tirosina. A fosforilação da tirosina no domínio cinase ativa a enzima, ao passo que a fosforilação na tirosina carboxi terminal é inibitória. A família de cinases Src é mantida inativa pela tirosina-cinase *CSK* (cinase Src c-terminal), a qual fosforila o domínio inibitório. Já que a função da CSK é constitutiva das células em repouso, a família de proteínas Src permanece quiescente até o reconhecimento antigênico, quando é ativada pela proteína tirosina fosfatase (CD45) que remove o bloqueio fosfato da tirosina inibitória e permite ativação das cinases Src.

A sinalização do receptor antigênico é acentuada por correceptores que se ligam ao mesmo ligante. Os correceptores da célula B são formados por um complexo de proteínas CD19, CD21 e CD81. A família de cinases Src fosforila os ITAMs em Igα e Igβ, e estas subsequentemente recrutam Syk para Igβ. A transfosforilação das cinases por outras ocorre e as cinases ativadas, por sua vez, ativam a fosfolipase C-γ (PLC-γ), os fatores de troca de guanina (GEFs) e as Tec cinases.

De modo semelhante aos BCRs, o agrupamento dos TCRs e correceptores ativam o CD45, que remove o fosfato das cinases Src (p. ex., Lck) e ativa a sua função, resultando na fosforilação dos ITAMs. Após a fosforilação, a Zap70 é capaz de ligar-se e ser ativada pela Lck, que então inicia a cascata de sinalização ocasionando a ativação da PLC-γ, dos GEFs e das Tec cinases

Sabe-se que o PLC-γ parte o bifosfato fosfatidilinositol (PIP_2) da membrana, fornecendo diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP_3). O DAG ativa a proteína cinase C (PKC), que por sua vez estimula o fator κB (NF-κB). O NF-κB, geralmente, forma complexos com proteínas inibitórias denominadas I-κB, os quais evitam a translocação para o núcleo. O NF-κB é importante fator de transcrição para uma série de citocinas inflamatórias, e auxilia aspectos inflamatórios da resposta imunológica específica. O TNF-α, uma destas citocinas, cuja síntese é em parte estimulada pelo NF-κB, aumenta a transcrição do NF-κB e sua dissociação do I-κB.

O IP_3 eleva à concentração intracelular de Ca^{++}, ativando a calcineurina, uma fosfatase que libera o NF-AT (fator nuclear de

células T ativadas) do bloqueio pelo fosfato. As GEFs ativam o Ras, uma importante GTPase, que ativa MAP cinases. As MAP cinases induzidas por Ras ativam as cinases Fos e Jun, as quais são componentes do fator de transcrição AP-1.

Em células não estimuladas, o NF-AT fica inativo e permanece no citoplasma por fosforilação dos resíduos serina/treonina. O Ca^{++}-calcineurina ativado remove o bloqueio de fosfato e revela o sinal de localização nuclear que, então, direciona o NF-AT ao núcleo celular e ativa a transcrição. No entanto, para o NF-AT permanecer no núcleo, a função da cinase glicogênio sintase (GSK3) precisa ser inibida. A GSK3 pode fosforilar o NF-AT, exportando-o de volta ao citoplasma. A ciclosporina A e o tacrolimo inibem o NF-AT.

Sinais de receptores antigênicos alteram o citoesqueleto para gerar modificações na forma, mobilidade e secreção celular. A sinalização dos receptores antigênicos pode ser inibida através de interações com receptores inibitórios expressos na superfície de células NK e outros linfócitos.

Aspectos Efetores da Imunidade Mediada por Células

Na IMC específica, as células T CD4+ e CD8+ exercem papel importante. As células T CD4+ recebem estimulação antigênica e coestimulação das células dendríticas (células de Langerhans) para secretar citocinas e fatores de crescimento. As células T CD8+ recebem estimulação antigênica e coestimulação de células infectadas ou neoplásicas e tornam-se preparadas para receber sinais de proliferação e diferenciação das células T CD4+. As células T CD8+ proliferam e diferenciam-se em linfócitos T citotóxicos na presença de citocinas TH1, como IL-2, IL-12 e IFN-γ.

Apoptose. Quando um linfócito T citotóxico reconhece um antígeno associado a moléculas MHC I em células infectadas por vírus ou alvos tumorais modificados, ele pode induzir a apoptose ou morte celular programada. O linfócito T citotóxico executa esta ação por meio da apresentação à célula-alvo de sinais específicos ligados à membrana, através do Fas-ligante, TNF-α e APO2 ligante.[22] Se os sinais são efetivos, a célula-alvo tem a sua morte induzida. As células-alvo expressam receptores específicos da família TNF (TNFRs) para estes ligantes. A apoptose é resumida na Figura 41-5, envolvendo vários passos que podem ser alvos de intervenção terapêutica.

As células possuem mecanismos para evitar a morte através de proteínas, como Bcl-2, e várias proteínas inibidoras da apoptose (IAPs).[23] A Bcl-2 tem expressão nas membranas de organelas intracelulares, incluindo mitocôndria, núcleo e retículo endoplasmático liso. A Bcl-2 e as IAPs retardam ou evitam a apoptose através da inibição da proteólise mediada por cisteína proteases, denominadas *caspases*, as quais são responsáveis pelos sinais apoptóticos.[31] Vários vírus (incluindo Epstein-Barr, adenovírus, vírus da febre suína africana e vírus da vacínia) produzem substâncias similares à Bcl-2 e IAP, que podem auxiliá-los na evasão da resposta do hospedeiro pela prevenção da apoptose. Além disso, os linfomas de célula B têm sido associados ao aumento da expressão de Bcl-2. A coestimulação de células T e B induz a expressão de moléculas inibitórias de apoptose após a estimulação antigênica.[7]

Atividades citolíticas. Uma célula-alvo pode tornar-se resistente à sinalização apoptótica mediada pelo mecanismo anteriormente mencionado de ligantes de superfície, especialmente se esta célula estiver infectada por um vírus que produza inibidores apoptóticos. Neste caso, as células NK e os linfócitos T citotóxicos terão que depender de fatores citolíticos para eliminar a célula lesada. Dentro dos componentes vesiculares e dos núcleos densos destes grânulos existem numerosas proteínas potencialmente citocidas. As vesículas e núcleos densos são liberados quando os grânulos citotóxicos se fundem com a membrana plasmática da célula NK ou do linfócito T citotóxico.

A exocitose destes grânulos pode fornecer fatores adicionais indutores de morte. Um fator é a perforina. A perforina tem a capacidade de formar canais poliméricos nas membranas celulares.[26] As membranas lesadas perdem sua integridade estrutural, e a lise celular vem em seguida. O segundo fator é a granzima B. As granzimas atingem a célula-alvo, tanto diretamente pela fusão com os grânulos ou núcleos densos da membrana da célula-alvo quanto através de uma quantidade sublítica de perforina que lhe permite ter acesso ao citoplasma da célula-alvo.[26] Uma vez no citosol, a granzima B pode ativar a proteólise apoptótica.

Imunidade humoral

As respostas imunológicas humorais protegem os espaços extracelulares do corpo da colonização por bactérias patogênicas e contra a disseminação de patógenos intracelulares de célula a célula. A

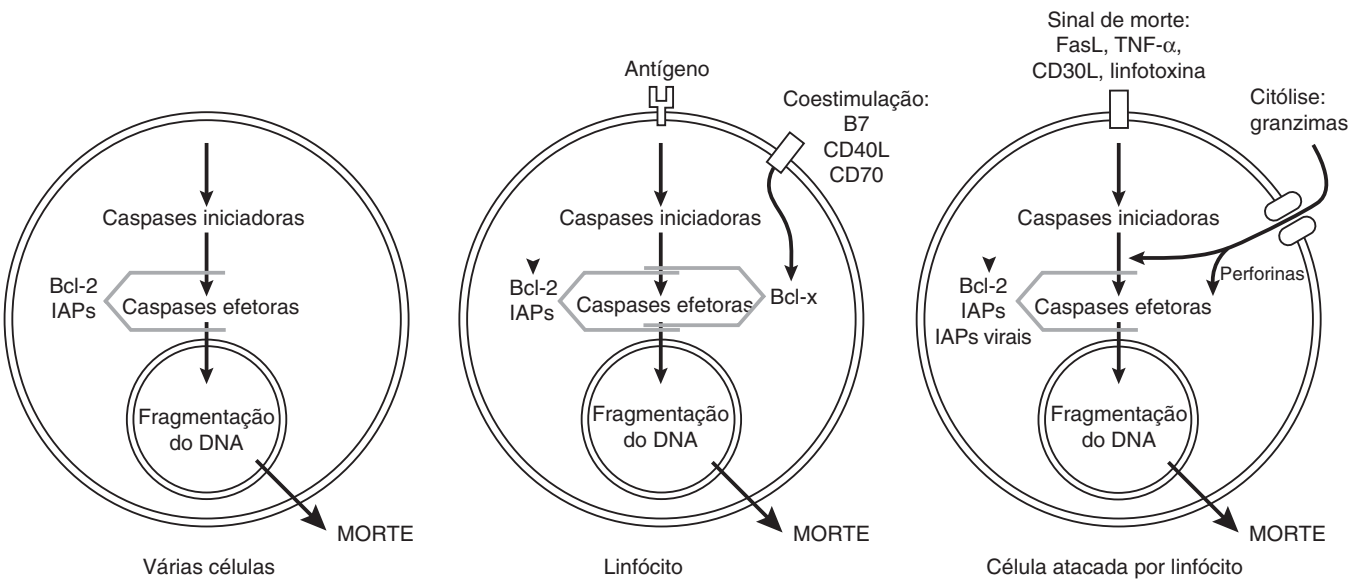


FIGURA **41-5** Apoptose e citólise induzida por linfócitos. A apoptose, indicada pela sequência de *setas*, envolve a ativação das caspases iniciadoras (p. ex., caspase 8), que promovem a ativação proteolítica de outras caspases efetoras envolvidas na apoptose. Condições ambientais ajudam a prevenir a morte celular programada, invocando a ação bloqueadora (*linhas sombreadas*) da Bcl-2 ou de proteínas específicas inibidoras da apoptose (IAPs), ou ambas. Moléculas similares (p. ex., Bcl-x) inibem a apoptose em linfócitos coestimulados por membros da família do fator de necrose tumoral (B7, CD40L e CD70) ou em células infectadas por vírus. Os linfócitos citotóxicos destroem as células-alvo tanto pela (1) sinalização para ocorrência da apoptose quanto pela (2) liberação de perforinas e granzimas que ativam a proteólise diretamente. *FasL*, Fas ligante.

ativação das células B e sua diferenciação em plasmócitos e células de memória é desencadeada pelo antígeno, processos que geralmente requerem a ajuda das células T auxiliares.

Os anticorpos exercem papel importante na imunidade ativa. Os anticorpos podem neutralizar o patógeno. A neutralização evita que vírus e bactérias intracelulares se liguem a receptores específicos nas superfícies celulares. Também bloqueiam o acesso de toxinas bacterianas às células. Mesmo sem a neutralização, os anticorpos podem revestir a superfície dos patógenos acentuando a fagocitose através do processo conhecido como *opsonização.* Os anticorpos auxiliam na fagocitose de duas formas. Primeiro, os anticorpos ligados ao patógeno são reconhecidos por receptores Fc dos fagócitos; segundo, os anticorpos ativam o sistema do complemento, o que resulta na ligação do complemento aos patógenos e reconhecimento por receptores do complemento nos fagócitos.

O BCR liga-se e conduz antígenos aos compartimentos intracelulares, onde eles se dissociam. A proteína é degradada e devolvida à superfície celular como peptídeo acoplado ao MHC II. O complexo antígeno-MHC II estimula células T antígeno-específicas a secretar citocinas e fornecer sinais coestimulatórios para as células B maduras tornarem-se plasmócitos e células de memória.

As células B necessitam de dois sinais simultâneos para sua ativação. O primeiro sinal é a ligação do antígeno ao BCR. O segundo sinal pode ocorrer de duas formas. Na via dependente das células T auxiliares, o sinal é gerado pela ligação da célula T auxiliar ao complexo antígeno-MHC II assistida pela coestimulação CD40/CD40L. Na via independente da célula T, o segundo sinal é causado pela reação da IgM de membrana com um antígeno polimérico ou pela exposição a concentrações elevadas de lipopolissacarídeo. Neste último caso, a ativação policlonal pode ativar indiscriminadamente grande quantidade de células B.

O complexo do correceptor da célula B CD19/CD21/CD81 aprimora intensamente a responsividade antigênica da célula B. As células B e T auxiliares precisam reconhecer epítopos do mesmo complexo molecular para interagir. Esta exigência é denominada *reconhecimento semelhante*. Os peptídeos antigênicos ligados a moléculas MHC II-próprias desencadeiam células T auxiliares preparadas para produzir CD40L e citocinas IL4/IL5/IL6. A troca de isotipo encontra-se reduzida nos indivíduos que não possuem CD40L. Indivíduos com deficiência de CD40L têm hiperimunoglobulinemia M, uma doença caracterizada por elevação de IgM e deficiência grave de quase todos os outros isotipos.

Nos tecidos linfoides secundários, as células B ligadas ao antígeno são aprisionadas nas zonas de células T e são ativadas por células T auxiliares preparadas. A segunda fase da resposta imunológica primária da célula B ocorre quando células B ativadas migram para os folículos e proliferam para formar os centros germinais (GCs). Os GCs são compostos de grande número de células B em proliferação, com células T antígeno-específicas constituindo cerca de 10% dos linfócitos. A hipermutação somática, a afinidade de maturação e a troca de isotipo ocorrem nas células B do GC. A seleção negativa de células B nos GCs mantém controlável o tamanho dos tecidos linfoides.

Os anticorpos da subclasse IgA são particularmente importantes na proteção à mucosa e na prevenção de respostas potencialmente deletérias mediadas por IgG ou IgE. IgG e IGM são importantes na defesa antibacteriana e antifúngica do hospedeiro, mas também podem gerar reações imunopatológicas do tipo II (citotóxico) e tipo III (complexos imunológicos) (Cap. 3). Os anticorpos da subclasse IgE não somente fornecem defesa ao hospedeiro contra parasitas e vermes como também ocasionam reações imunopatológicas do tipo I (anafilaxia). Raramente, a IgA tem sido associada a condições imunopatológicas do tipo II. Os diferentes atributos funcionais e imunopatogênicos dos isotipos de imunoglobulina constituem outra área potencial para intervenção em imunoterapêutica.

Interrupção da atividade

Existem mecanismos para finalizar as respostas imunológicas quando estas não são mais necessárias. Estes mecanismos envolvem a remoção de células efetoras quando não são mais necessárias e supressão da atividade das células remanescentes.

Apoptose propiocida. Nos estágios tardios da exposição antigênica, quando a concentração de citocinas pró-inflamatórias é elevada, as células T podem sofrer um tipo de morte celular induzida pelo antígeno conhecida como *apoptose propiocida*. Ela pode ocorrer como resultado da expressão de células T de diferentes receptores coestimulatórios para fatores como as proteínas B7. Como previamente mencionado, a interação entre B7 e CD28 pode servir para preparar a célula para eventos precoces de diferenciação na resposta imunológica (resultando em proliferação e maturação funcional), mas a interação entre B7 e CTL-4 pode preparar a célula para eventos mais terminais (p. ex., diferenciação conduzindo à morte).

Regulação imunológica e supressão. A supressão está envolvida na regulação do equilíbrio entre as respostas humoral e IMC e na finalização destas respostas. A regulação do grau de resposta imunológica humoral *versus* IMC parece relacionada às atividades das células T CD4+, ao passo que as respostas de finalização envolvem as células T CD8+. As células T CD4+ de fenótipo TH1 suprimem as células T CD4+ de fenótipo TH2 e inibem diretamente a atividade da célula B. As células T CD4+ do fenótipo TH2 suprimem as atividades TH1. As células T CD4+ TH1 também estimulam células T CD8+, evento que tem sido referido como *indução da supressão*. As células Treg CD4+ CD25+ são reguladoras-chave que suprimem a função das células T.

Classicamente, o fenótipo CD8+ tem sido associado à citotoxicidade e à atividade supressora. Tem ficado claro que o mecanismo supressor da célula T CD8+ pode assemelhar-se à sua ação citotóxica. A supressão da imunidade humoral específica pela célula T CD8+ e a finalização da IMC podem ser alcançadas com o CD30 ligante (CD30L). O CD30L é um membro da família TNF reconhecido pelo CD30 (membro dos TNFR) encontrado nas células T. Neste caso, a supressão resulta da morte programada das células T CD4+.

Se houver desequilíbrio entre as atividades TH1 e TH2, ou se a supressão pela célula T CD8+ for excessivamente ativa, poderá ocorrer imunodeficiência. Se a supressão for insuficiente, poderão surgir reações imunopatológicas, incluindo autoimunidade. Sendo assim, as vias de supressão exercem papel em dois estados imunológicos deficientes amplamente distintos, frequentemente considerados na imunoterapia: imunodeficiência e autoimunidade.

Imunidade Mucosa

A grande maioria dos agentes infecciosos invade o corpo humano através de vias mucosas. As doenças diarreicas, infecções respiratórias, infestações parasitárias e doenças como tuberculose, sarampo, hepatite B, coqueluche e infecção pelo HIV estão disseminadas e continuam a causar problemas significativos de saúde pública em todo o mundo. Outro aspecto importante a respeito das superfícies mucosas é que elas são a porta de entrada da grande maioria dos antígenos estranhos, como antígenos alimentares, poeira, pólen e outros. Além disso, o trato gastrintestinal é colonizado por grande número de bactérias comensais, as quais normalmente vivem simbioticamente com o hospedeiro sem causar nenhuma patologia.

Tradicionalmente, o sistema imunológico mucoso é considerado um pequeno componente do sistema imunológico e, até o presente, pouco se sabe a respeito da função das células imunológicas na mucosa. Devido ao seu tamanho e exposição a uma grande variedade de antígenos estranhos, o sistema imunológico mucoso talvez forme a maior e mais importante parte do sistema imunológico. Ele contém número significativo de linfócitos e produz grande quantidade de Igs em indivíduos saudáveis. Ele também possui características distintas. Na mucosa, existe interação íntima entre o epitélio mucoso e os tecidos linfoides. As células epiteliais mucosas contêm mecanismos especializados de captação antigênica, e a maioria dos linfócitos possui o fenótipo ativado de memória mesmo na ausência de infecção. A mucosa contém numerosas células T regulatórias e elas têm macrófagos inibitórios e células dendríticas indutoras de tolerância. Finalmente, existe a modulação reduzida constitutiva das respostas imunológicas a alimentos e outros antígenos não patogênicos.

Os tecidos linfoides associados à mucosa estão localizados em compartimentos anatomicamente definidos no intestino. Linfócitos, macrófagos e células dendríticas são encontrados em toda a mucosa em tecidos organizados e também espalhados através do epitélio da superfície e do compartimento subjacente do tecido conjuntivo denominado *lâmina própria*. Outra característica importante da mucosa intestinal é a existência de células epiteliais especializadas chamadas de células da *microvilosidade* (M). Estas células são diferentes de outras células epiteliais (p. ex., enterócitos nos intestinos), pois elas não secretam muco e são a via de entrada de antígenos estranhos. Os antígenos são englobados pelas células M e sofrem trancitose pelas vesículas ligadas à membrana até a membrana das células basais, onde são liberados para o compartimento extracelular. As células dendríticas podem, então, absorver o antígeno, processá-lo e apresentá-lo aos linfócitos T *naïve* antígeno-específicos nas placas de Peyer, ou elas migram através da drenagem linfática para apresentar o antígeno às células T *naïve* antígeno-específicas nos linfonodos mesentéricos. As células dendríticas são recrutadas para a camada epitelial através da ação das quimiocinas.

O sistema imunológico mucoso contém numerosos linfócitos efetores, mesmo na ausência de doença. Além dos órgãos organizados linfoides na mucosa, existem outros efetores imunológicos que estão espalhados em todo a mucosa. A maioria dos que estão na camada epitelial são células T CD8+, enquanto na lâmina própria pode ser encontrado grande número de células T CD4+, bem como CD8+, plasmócitos, células dendríticas e macrófagos. Os neutrófilos são raros no intestino sadio, mas seu número aumenta rapidamente durante uma infecção. Portanto, a mucosa intestinal sadia mostra características que são similares à inflamação crônica em resposta à íntima interação entre antígenos estranhos, bactérias comensais e células imunológicas mucosas. Devido à função dos efetores imunológicos regulatórios, é mantido um equilíbrio entre inflamação e homeostasia durante a saúde e doença.

O deslocamento de linfócitos no interior da mucosa é controlado pelas ações de grupos específicos de quimiocinas e integrinas. O direcionamento intestino-específico é determinado pela expressão da integrina α4:β7 nos linfócitos, a qual se liga à adressina vascular de mucosa MADCAM-1 nas células endoteliais. Além disso, a expressão do receptor da quimiocina CCR9 nos linfócitos é importante para atraí-los para a mucosa. Na verdade, a produção local de CCL25 pelo epitélio intestinal, que se liga à CCR9, é necessária para o direcionamento dos linfócitos para o intestino. Apenas os linfócitos que tiveram o primeiro encontro com antígeno no intestino são induzidos a expressar receptores e integrinas de direcionamento intestino-específicas. Esta ação é mediada por células dendríticas entéricas que conferem aos linfócitos a habilidade de expressar a integrina α4:β7 e o receptor CCR9. Estas respostas teciduais específicas explicam por que a vacinação contra infecções intestinais requer a imunização através da via mucosa e não parenteral.

Como previamente mencionado, a IgA é de longe o anticorpo mais abundante nos tecidos mucosos. A razão sanguínea de IgA1 para IgA2 é de 10:1, ao passo que na mucosa é de 3:2. A troca de classes para IgA é controlada pela citocina TGF-β. A IgA2 é resistente à partição proteolítica. Após a secreção de IgA, ela se liga a um receptor poli-Ig nas células epiteliais e é transportada através de transcitose para a superfície apical destas células. A principal função da IgA na mucosa é prevenir o acesso de patógenos às superfícies mucosas. A deficiência seletiva de IgA nos humanos é uma imunodeficiência primária comum em caucasianos, e doenças atópicas e autoimunes também têm sido relatadas em indivíduos com deficiência de IgA. No entanto, a maioria dos indivíduos com deficiência de IgA apresenta-se normal, o que pode ser devido à substituição de IgA por IgM.

Existem dois tipos de linfócitos intraepiteliais. Um deles tem o receptor de células T convencional αβ e o correceptor CD8 (αβ homodímero). Este *tipo a* de células T convencionais reconhece o antígeno no contexto MHC I. O segundo grupo de linfócitos tem tanto os receptores de célula T αβ ou γδ quanto o homodímero CD8αα. Este *tipo b* de células T não reconhece o antígeno no contexto MHC I, mas liga-se a outros ligantes, tais como MHC Ib. Outra molécula MHC I não clássica é o antígeno da leucemia tímica (TL), que se liga ao homodímero CD8αα com afinidade elevada. O tipo b de linfócitos T medeia a citotoxicidade; eles não sofrem seleção positiva ou negativa no timo.

AGENTES IMUNOTERAPÊUTICOS

Terapias desenvolvidas para estimular ou replicar as reações imunológicas endógenas têm sido utilizadas para prevenir doenças infecciosas e tratar imunodeficiências. Mais recentemente, foram realizadas tentativas no sentido de promover respostas imunológicas contra o câncer, e anticorpos específicos foram desenvolvidos com ampla variedade de aplicações.

Em certas situações clínicas, é vantajoso suprimir as atividades inflamatórias do sistema imunológico específico temporariamente. O transplante de órgão é o melhor exemplo de caso no qual os imunossupressores são benéficos. A imunossupressão também é útil no tratamento de doenças autoimunes e outras condições imunopatológicas.

Vacinação

A área mais bem-sucedida da imunoterapia foi a vacinação ou "imunização ativa". Foi introduzida pela primeira vez na cultura ocidental por Jenner, no século XVIII, ao injetar o vírus da vacínia em indivíduos para protegê-los contra a varíola. A vacinação é o procedimento em que se expõe o sistema imunológico a determinado antígeno, como a toxina inativada ou patógeno atenuado, com o objetivo de induzir a expansão clonal antígeno-específica (isto é, a proliferação de células T e B que reconhecem o antígeno). A imunização ativa utiliza o próprio sistema imunológico do hospedeiro para produzir agentes imunoterapêuticos antígeno-específicos (p. ex., anticorpos). Se houver outra exposiçao subsequente ao verdadeiro patógeno, a resposta imunológica será de velocidade, magnitude, duração e especificidade suficientes para impedir que o patógeno cause doença (a resposta secundária ou anamnéstica). Clinicamente, o maior sucesso foi observado com a vacinação para produzir imunidade humoral, mais do que imunidade celular. A composição, a dose recomendada e o esquema de administração de vacinas padronizadas podem ser encontrados em várias referências.[6,14]

Vacinas contra cáries

Uma das doenças de interesse particular para a Odontologia é a cárie dentária. As vacinas direcionadas contra *Streptococcus mutans* e *Streptococcus sobrinus* — bactérias do ácido lático suspeitas de constituírem a principal causa das cáries dentárias — foram investigadas por diversos laboratórios.[29] O objetivo destas investigações é induzir resposta imunológica que impeça a aderência ou metabolismo dessas bactérias sobre a superfície do dente. Vários tipos de vacinas foram considerados, tais como (1) a imunização oral com bactérias integrais ou bactérias entéricas vivas que apresentam antígenos de *S. mutans* como resultado de procedimentos de DNA recombinante e (2) a imunização por diversas vias utilizando vacinas de "subunidades" contendo antígenos isolados (adesinas, glicosiltransferases, dextranases) que supostamente estão envolvidos na aderência celular e formação da placa. As vacinas de células integrais são anticariogênicas em muitos animais de laboratório, tais como os primatas.

Nos seres humanos, a imunização oral resulta na produção de IgA secretória nas secreções salivares. Os antígenos ingeridos são submetidos à quebra parcial dentro do estômago e do intestino delgado. Como descrito anteriormente, enterócitos M especializados fazem transcitose de antígenos macromoleculares para estruturas linfoides não capsuladas conhecidas como *placas de Peyer.* Aqui, na presença das células T TH3, células B antígeno-específicas são selecionadas para troca de isotipo IgA. Elas eventualmente migram para linfonodos regionais, onde proliferam. A prole restrita à IgA entra no sangue e é distribuída para os sítios efetores, como as glândulas salivares, onde produzem IgA secretável.

As vias parenterais de administração geralmente induzem à produção de anticorpos IgG que podem ter acesso aos dentes através do líquido crevicular gengival. Para administração parenteral, são preferidas as vacinas de subunidades, pois os anticorpos

dirigidos contra o ácido lipoteicoico na parede celular de *S. mutans* podem exibir reação cruzada com o músculo cardíaco humano. Embora os antígenos purificados sejam muito eficazes na prevenção de cáries em roedores gnotobióticos e em primatas inferiores, é necessário determinar os verdadeiros componentes antigênicos, a dose, via de administração, benefícios, custos e efeitos adversos potenciais nos seres humanos antes que uma vacina possa ser considerada para uso rotineiro.

Existem diversas modificações no enfoque das vacinas de subunidades que melhoram os métodos tradicionais que utilizam antígenos bacterianos purificados. Foram utilizadas porções sintéticas de um antígeno maior, como a glicosiltransferase, como imunógeno.[37,38] Também foram utilizados peptídeos sintéticos derivados de um domínio de ligação glicano da glicosiltransferase ou também da extremidade aminoterminal. Os antissoros ou anticorpos monoclonais produzidos em animais de laboratório contra esses domínios sintéticos inibem a glicosiltransferase em 30% a 80%.

Estratégias da liberação de antígenos. Respostas imunológicas locais podem ser induzidas na gengiva. O esfregaço da gengiva com componente de 3.800 Da de *S. mutans* produz, em macacos, aumentos da IgG no líquido crevicular e da IgA secretável na saliva.[24] Do ponto de vista teórico, é difícil atribuir a resposta da IgA à imunização local (gengival), em lugar de sistêmica (entérica), visto que ocorre a ingestão de certa quantidade do antígeno. Do ponto de vista terapêutico, o método em si pode ser útil, uma vez que o esfregaço foi efetuado apenas 10 vezes no decorrer de um ano e produziu redução tanto do *S. mutans* quanto da atividade das cáries.

Os lipossomas são vesículas artificiais com membrana que podem ser preparados para conter solutos hidrofílicos internamente e moléculas hidrofóbicas no interior da membrana. Um método para aumentar a resposta dos anticorpos através da imunização gengival foi o sequestro de antígenos candidatos (*i.e.*, glicosiltransferase) em lipossomas, permitindo o ressecamento dos lipossomas e sua administração na forma desidratada a seres humanos. Esta técnica resultou na produção de anticorpos salivares IgA2 contra a glicosiltransferase, sugerindo que os lipossomas desidratados podem ser úteis na produção de imunidade salivar específica contra antígenos-alvo na cavidade oral.[8]

A engenharia genética permite técnica particularmente eficiente para a administração da vacina de subunidades. Um dos principais problemas relacionados com as vacinas de subunidades tem sido a incapacidade para manter quantidades suficientemente elevadas do antígeno no intestino para estimular a produção de anticorpos com custo adequado. Foram introduzidos genes para antígenos-candidatos do *S. mutans* em bactérias entéricas "inócuas". Estas bactérias podem proliferar no intestino, elaborando antígenos por período prolongado de tempo, comparadas com a forma convencional de dosagem (p. ex., cápsulas de gelatina).

Anticorpos anti-idiopáticos. Durante a infecção, o organismo geralmente produz anticorpos contra suas próprias imunoglobulinas utilizadas para isolar o microrganismo agressor. Estes anticorpos, denominados *anticorpos anti-idiopáticos*, contêm em suas regiões hipervariáveis uma sequência peptídica (idiótipo) idêntica ou estruturalmente análoga a um determinante antígeno (epítopo) do microrganismo infectante. A injeção de tais anticorpos em um hospedeiro desencadeia a produção de um segundo grupo de anticorpos anti-idiopáticos dirigidos contra eles. Se os anticorpos injetados forem do mesmo alótipo que o hospedeiro, este irá formar anticorpos anti-idiopáticos contra apenas o idiótipo. Estes anticorpos também se ligam ao epítopo bacteriano. Este método pode ser utilizado para a produção de anticorpos contra praticamente qualquer alvo antigênico. Uma vacina contendo anticorpos anti-idiopáticos com idiótipos equivalentes aos epítopos dos antígenos estreptocócicos reduziu a incidência de cáries em modelos de rato gnotobiótico.

Adjuvantes

Os efeitos de uma vacina podem ser intensificados pela incorporação de adjuvantes, substâncias que aumentam a resposta imunológica. O mecanismo de ação de alguns adjuvantes, como o alúmen (hidróxidos ou fosfatos contendo alumínio), consiste simplesmente em retardar a remoção do antígeno e atrair células linfoides, aumentando a resposta inflamatória (quase sempre de forma muito intensa) para a área próxima da vacina. Muitos adjuvantes, como o adjuvante de Freund completo, eficazes em testes laboratoriais, não foram liberados para uso rotineiro em seres humanos, uma vez que induzem lesões necróticas prolongadas na área de injeção. O alúmen é o único adjuvante atualmente aprovado para uso com vacinas (p. ex., toxoides diftérico e tetânico) nos seres humanos; contudo, não é ativo com todos os antígenos e só produz respostas humorais. Em camundongos, os adjuvantes de alúmen ativam seletivamente as células T CD4+ TH2; um dos problemas enfrentados pela terapia imunoestimulante tem sido o desenvolvimento de métodos para estimular as respostas TH1 e imunidade celular (IC).

O bacilo de Calmette-Guérin (BCG) é uma cepa viva atenuada do *Mycobacterium bovis* que tem sido usada como vacina contra a tuberculose desde o início do século XX. Similar ao adjuvante de Freund completo, ele contém derivados micobacterianos e parece estimular a IC. Foi demonstrado que o BCG estimula a imunidade tumoral específica em animais experimentais, reduz as respostas em indivíduos com imunodeficiência e reverte o efeito dos fármacos imunossupressores. Ele ativa os macrófagos que produzem IL-1. O IL-1 estimula a maturação das células T CD4+. O BCG foi utilizado experimentalmente no tratamento do melanoma, hepatoma, leucemia e câncer da bexiga; além disso, pode possuir efeito potencial contra as infecções crônicas envolvendo imunodeficiência. As reações alérgicas graves e o choque ocorreram raramente durante os tratamentos com BCG. Outros imunoestimulantes de origem microbiana que ativam os macrófagos e devem ajudar a deflagrar respostas TH1 incluem os extratos de bactérias patogênicas e polissacarídeos fúngicos.

O Quil-A é um extrato da saponina parcialmente purificado de plantas. Ele forma complexos imunoestimulantes com o colesterol e vários antígenos. O complexo pode intercalar-se nas membranas das células, introduzindo o antígeno no citosol. A imunidade humoral e a imunidade mediada por células são estimuladas pelo aumento da apresentação de MHC.

Aumento da Coestimulação

Como a apresentação e o reconhecimento do antígeno não são, sozinhos, suficientes para iniciar a resposta imunológica, a imunoterapia também se concentrou no aumento da coestimulação. Um método inclui a ligação cruzada mediada por anticorpo de receptores coestimuladores (p. ex., CD28 e CTLA-4). Foi demonstrado que ele aumenta a atividade das células T contra alvos tumorais com base no aumento da produção de citocinas. O segundo método envolve a imunização de um indivíduo com células tumorais que foram transfectadas com um gene B7 mais um gene MHC II, resultando na expressão constitutiva desses produtos proteicos pelas células. Tal imunização conduziu à rejeição do tumor em uma região distante do local de imunização.[5]

Imunoestimulantes

Extratos tímicos

As deficiências primárias da imunidade mediada por células podem resultar da ausência do timo ou de defeito em sua função. O tratamento foi direcionado na indução da maturação das células T utilizando o tecido ou extrato tímico. Em vários casos, transplantes de timo em seres humanos corrigiram as deficiências da IMC, com o desenvolvimento subsequente de imunocompetência. São utilizados tecidos de timo fetal imunologicamente imaturo, para evitar a ocorrência de reações do enxerto *versus* hospedeiro.

Extratos tímicos foram utilizados inespecificamente para induzir à competência da IMC.[3] Estes extratos, incluindo a timosina, são geralmente extraídos do timo de bezerro. Consistem numa família de hormônios polipeptídicos não imunogênicos. Certos tumores, a candidíase mucocutânea crônica e várias outras doenças secundárias de imunodeficiência primária da IMC responderam de modo favorável ao tratamento com timosina. Os extratos tímicos devem ser administrados continuamente. Embora se tenha constatado que a administração de timosina possui benefício terapêutico, ela se encontra ainda em fase experimental, de modo que seu uso rotineiro aguarda maiores estudos.

Na Europa, vários peptídeos foram purificados e sintetizados para uso experimental em seres humanos,[17] como a timoestimulina, que se mostrou benéfica no tratamento do carcinoma hepatocelular e da doença pulmonar obstrutiva crônica. Tais hormônios atuam em diferentes estágios do desenvolvimento da IMC, induzindo a maturação das células T ou a sua diferenciação em efetores funcionais, como as células citotóxicas ou supressoras.

Levamisol

O levamisol é um fármaco anti-helmíntico que possui propriedades imunoestimuladoras inespecíficas. Em animais e seres humanos imunodeficientes, ele restabelece muitas funções imunológicas diferentes, sugerindo que atua em múltiplas populações celulares, como os neutrófilos, macrófagos e células T (mas não em células B). Seus efeitos sobre a resposta imunológica e sua atividade farmacológica indicam que o levamisol é um agente timomimético.

O levamisol foi utilizado no tratamento de tumores e outras doenças em que existem manifestações de disfunção imunológica, como a artrite reumatoide e doença de Crohn. Vários pesquisadores utilizaram-no com êxito no tratamento da estomatite aftosa recorrente e herpes labial. Foi sugerido que o efeito terapêutico do levamisol na estomatite aftosa, que pode ter etiologia autoimune, resulta do aumento das células T supressoras que normalmente impedem as respostas autoimunes.[25] Na atualidade, é aprovado para uso nos Estados Unidos como auxiliar da fluoruracila no tratamento do carcinoma colorretal.

Preparações dos Anticorpos Policlonais

Imunoglobulinas humanas

As deficiências da imunidade humoral podem resultar de defeitos congênitos na produção de algumas ou de todas as classes de imunoglobulinas, ou ser adquirida, conforme observado no mieloma múltiplo. As deficiências graves da imunidade humoral, ou hipogamaglobulinemias, exigem "tratamento de reposição", que consiste em injeções semanais ou mensais de imunoglobulinas humanas misturadas, cuja dose e frequência irão depender do estado do paciente. Com frequência, esses tratamentos são acompanhados de antibióticos. Em geral, as deficiências seletivas de isotipos envolvendo classes individuais de imunoglobulinas são menos graves, uma vez que o organismo pode compensar-se através da produção aumentada de outras classes de imunoglobulinas. As deficiências seletivas de isotipos também podem ser tratadas com imunoglobulinas.

A imunoglobulina humana mostra-se eficaz contra muitas doenças comuns, como o sarampo e a hepatite infecciosa, uma vez que provém do soro misturado de muitos indivíduos, incluindo alguns que contraíram no passado essas infecções e produziram anticorpos protetores contra elas. Embora seja possível a ocorrência de reações imunopatológicas com o uso de imunoglobulinas alogênicas, elas representam problema muito menor que aquele que ocorre com as imunoglobulinas xenogênicas, e o risco é acentuadamente minimizado pelo uso de IgG purificada ou parcialmente purificada. Em contraste com a maioria dos outros produtos sanguíneos misturados, a imunoglobulina humana não apresenta nenhum risco conhecido de transmissão do vírus da imunodeficiência humana (HIV) ou hepatite B. Prefere-se a administração intravenosa de imunoglobulinas à via intramuscular devido à possibilidade de infundir doses muito maiores.[34]

Podem ser administrados antissoros ou imunoglobulinas purificadas para evitar ou tratar doenças específicas. Em alguns casos, este procedimento é conhecido como *imunização passiva*, termo clássico da imunologia utilizado para indicar que um doador foi imunizado com um antígeno e que, a seguir, os anticorpos protetores produzidos pelo doador foram administrados a um hospedeiro receptor. A injeção de anticorpo obtido de um doador imune em um receptor não imune tem a vantagem de conferir proteção quase instantânea, em contraste com as vacinas, que requerem vários dias ou semanas para estimular a produção de efeito protetor suficiente. Entretanto, os efeitos da imunização passivam duram apenas 4 a 6 semanas (equivalente a uma a duas meias-vidas da IgG *iv vivo*). Existem preparações de imunoglobulinas humanas especificamente dirigidas contra a hepatite B, citomegalovírus, raiva, botulismo infantil, vírus sincicial respiratório e vírus varicela-zoster.

Imunoglobulina Rh_o(D)

A imunoglobulina Rh_o(D) representa um caso especial no qual a imunização passiva é utilizada para induzir imunossupressão específica para a prevenção da doença Rh. A doença Rh ocorre quando uma mulher Rh-negativa — cujos eritrócitos não contêm o antígeno Rh_o(D) — torna-se sensibilizada ao antígeno em decorrência de exposição ao sangue do feto Rh-positivo. Em gestações subsequentes, o anticorpo anti-Rh da mãe atravessa a placenta e provoca a destruição maciça dos eritrócitos fetais, resultando na doença hemolítica do recém-nascido.

A injeção de anticorpo anti-Rh em mães Rh-negativas que darão à luz um feto Rh-positivo é eficaz na prevenção desta doença. Este tratamento tem por objetivo impedir a produção de anticorpos anti-Rh_o(D) pela mãe. Títulos elevados de anticorpo específico contra determinado antígeno irão inibir especificamente a resposta imunológica ao referido antígeno, mas o mecanismo pode ser mais complicado que a simples ligação do estímulo antigênico. A injeção de anticorpos anti-Rh_o(D) pode induzir a mãe a produzir um segundo grupo de anticorpos dirigidos contra os domínios variáveis dos anticorpos injetados. Este segundo grupo de anticorpos anti-idiotípicos pode impedir a interação das células B com o antígeno, produzir inativação ou morte das células B ou neutralizar os anticorpos anti-Rh_o(D)-específicos, à medida que são produzidos. Tais efeitos inibitórios idiotípico-anti-idiotípicos foram demonstrados em animais de laboratório. Alternativamente, o anticorpo anti-Rh_o(D) pode resultar na rápida eliminação das hemácias fetais da circulação materna por macrófagos hepáticos, impedindo a produção de reações inflamatórias crônicas necessárias às respostas dos anticorpos.

O antissoro contra o antígeno Rh é produzido em voluntários do sexo masculino Rh-negativos. A fração γ-globulina contendo o anticorpo anti-Rh, na forma de imunoglobulina Rh_o(D) (humana), deve ser administrada dentro de poucas horas após o parto, visto que os eritrócitos fetais que possuem o antígeno Rh penetram no corpo da mãe nessa ocasião, induzindo a resposta imunológica que irá causar problemas em gestações subsequentes. Este tratamento imunossupressor específico tem sido bem-sucedido na prevenção da doença Rh e, hoje em dia, é utilizado rotineiramente.

Antitoxinas e antiveninas

As preparações de imunoglobulinas que neutralizam os compostos tóxicos, como o veneno da cascavel e a toxina diftérica, são comumente derivadas do soro de cavalos ativamente imunizados contra as substâncias tóxicas. A disponibilidade regional desses produtos de anticorpos xenogênicos varia amplamente, dependendo do risco estimado de exposição. Por conseguinte, a picada por um animal peçonhento fora de sua região geográfica normal pode retardar a administração do antídoto e aumentar o risco de lesão e/ou morte.

Se forem administrados por via parenteral, os soros ou imunoglobulinas xenogênicas (ou até mesmo alogênicos) podem induzir a imunidade no receptor contra antígenos do soro animal (ou humano). Esta resposta não apenas resulta na rápida eliminação dos anticorpos — e, portanto, impede seu efeito terapêutico —, como também pode induzir a reações imunopatológicas do tipo III, como a doença do soro ou a doença por imunocomplexos.

Administração oral de anticorpos xenogênicos

A administração oral de anticorpos xenogênicos oferece uma possível estratégia de imunoterapia altamente precisa e de baixo custo. As vacas imunizadas contra bactérias cariogênicas apresentam anticorpos contra estas bactérias em seu leite. O leite (ou soro) pode conferir proteção passiva aos indivíduos que o consomem. No leite e colostro da vaca, os anticorpos são da subclasse IgG1. Tanto *S. mutans* quanto os índices de cáries podem ser reduzidos com esta técnica em animais gnotobióticos.[29] O soro de vacas imunizadas também parece diminuir *S. mutans* em voluntários humanos, quando utilizado como colutório.

Globulina antitimócito

A globulina antitimócito é produzida em coelhos e cavalos através da imunização com timócitos humanos. Ela lisa ou aglutina linfócitos humanos *in vitro* e produz linfocitopenia *in vivo*. A resposta

da IMC é reduzida, e a sobrevida do aloenxerto é aumentada. A globulina antitimócito é rica em anticorpos citotóxicos direcionados contra numerosos antígenos expressos pelas células T, incluindo CD2, CD3, CD4, CD8, CD11a, CD18, CD25, CD44, CD45 e moléculas HLA (MHC humano) classe I e II. Os efeitos imunossupressores são transitórios, e a globulina antitimócito deve ser oferecida repetidamente. A preparação é, por si só, antigênica; contudo, ela pode induzir uma resposta imunológica levando à doença do soro. A indicação principal deste agente é a supressão das reações agudas de rejeição ao transplante.

Preparações de Anticorpos Monoclonais

O anticorpo monoclonal (AcM) é um anticorpo de especificidade singular, produzido por células derivadas de um único clone de células B. Na maioria dos casos, o AcM deriva de camundongos (portanto é xenogênico). A fusão de um plasmócito de camundongo normal com a célula do mieloma resulta na formação de um hibridoma, com as propriedades de formação de anticorpos do plasmócito e as propriedades proliferativas da célula do mieloma.[16] Quando crescem em cultura tecidual, os hibridomas são capazes de atingir produção quase ilimitada de anticorpo monoclonal. Os anticorpos monoclonais estão sendo cada vez mais utilizados no diagnóstico para avaliar a imunocompetência, identificar doenças infecciosas e monitorar as concentrações de hormônios e agentes quimioterápicos no plasma. Alguns são utilizados como agentes imunossupressores. Sua especificidade singular também faz com que constituam sistemas ideais de orientação como agentes citotóxicos (descritos posteriormente). A Tabela 41-2 lista clinicamente os AcM disponíveis e derivados, seus antígenos-alvos e suas principais indicações terapêuticas.

TABELA **41-2**

Anticorpos Monoclonais e Agentes Relacionados no Uso Clínico

NOME GENÉRICO	NOME COMERCIAL	RECEPTOR/ALVO	INDICAÇÃO TERAPÊUTICA
Abciximabe	ReoPro®	GPIIb/IIIa	Previne a agregação plaquetária na angina instável ou na intervenção percutânea cutânea
Adalimumabe	Humira®	TNF-α	Espondilite anquilosante Artrite moderada-severa Doença de Crohn moderada-severa Psoríase em placa moderada-severa
Alefacepte	Amevive®	CD2	Psoríase crônica em placa (moderada-severa)
Alentuzumabe	Campath®	CD52	Leucemia linfocítica crônica de células B
Basiliximabe	Simulect®	IL-2	Prevenção da rejeição do aloenxerto renal
Bevacizumabe	Avastin®	VEGF	Câncer de mama Câncer colorretal Glioblastoma Câncer de pulmão não pequenas células Câncer renal
Certolizumabe	Cimza®	TNF-α	Artrite reumatoide moderada-severa Doença de Crohn moderada-severa
Cetuximabe	Zenapax®	EGFR	Câncer colorretal e da cabeça e pescoço
Daclizumabe	Digibind®	IL-2	Prevenção da rejeição do aloenxerto renal
Fab digoxina imune	Digibind	Digoxin	Toxicidade severa à digoxina
Efalizumabe	Raptiva®	CD11a	Psoríase em placa (moderada-severa)
Etanercepte	Enbrel®	TNF	Espondilite anquilosante Artrites moderadas-severas Psoríase em placa moderada-severa
Gentuzumabe ozogamicina	Mylotarg®	CD33	Recidiva de leucemia mieloide aguda
Golimumabe	Simponi®	TNF-α	Espondilite anquilosante Artrite reumatoide moderada-severa Artrite psoriática
Ibritumomabe	Zevalin®	CD20	Linfoma não Hodgkin
Infliximabe	Remicade®	TNF-α	Espondilite anquilosante Artrite reumatoide moderada-severa Doença de Crohn moderada-severa Psoríase em placa moderada-severa Colite ulcerativa
Muromonabe-CD3	Orthoclone OKT3®	CD3	Rejeição aguda ao enxerto
Natalizumabe	Tysabri®	α4-integrina	Esclerose múltipla recidivante
Nimotuzumabe*		EGFR	Câncer de células escamosas Glioma
Ofatumumabe	Arzerra®	CD20	Leucemia linfocítica crônica
Palivizumabe	Synagis®	Proteína RSV F	Prevenção da doença pelo RSV
Panitumumabe	Vectibixc®	EGFR	Câncer colorretal
Rituximabe	Rituxan	CD20	Linfoma não Hodgkin
Tositumomabe e I131 tositumomabe iodado	Bexxar®	CD20	Linfoma não Hodgkin
Trastuzumabe	Herceptin®	HER2	Câncer de mama metastático

*Não disponível atualmente nos Estados Unidos.

CD, grupo de diferenciação (proteína); *EGFR*, receptor do fator de crescimento epidérmico; *HER2*, receptor do fator de crescimento epidérmico humano 2; *IL*, interleucina; *proteína RSV F*, proteína de fusão do vírus sincicial respiratório; *TNF*, fator de necrose tumoral.

O muromonabe-CD3, o primeiro anticorpo monoclonal a ser aprovado para uso em humanos (em 1986), é um AcM de camundongo que reage com CD3, um componente do complexo TCR (Fig. 41-4). A ligação com o anticorpo induz a internalização do TCR. As células T sensitivas morrem em resposta à ativação do complemento; outras células T redistribuem-se nos tecidos linfoides e tornam-se significativamente menos responsivas às alterações antigênicas. O muromonabe-CD3 é altamente efetivo na inibição dos episódios agudos de rejeição celular. O principal efeito adverso da terapia, conhecido como *síndrome de liberação da citocina*, desenvolve-se a partir da liberação de receptores Fc pela ligação CD3-AcM. As células T afetadas liberam TNF-α, IL-2 e outras citocinas, causando febre alta, calafrios, náusea e vômitos, mal estar, fraqueza e dor generalizada. A síndrome geralmente se inicia após 30 minutos da injeção do fármaco, dura por horas e raramente pode produzir alterações cardiovasculares e pulmonares que comprometam a vida. O tratamento repetido com AcM pode levar ao desenvolvimento de anticorpos humanos anticamundongos que bloqueiam o efeito terapêutico ou sensibilizam o paciente ao fármaco.

Anticorpos quiméricos

O fator mais importante que limita o potencial terapêutico dos anticorpos monoclonais é a sua natureza xenogênica, e os testes clínicos com esses reagentes desapontaram um pouco. Um procedimento para superar tal problema consistiu na combinação de porções antígeno-específicas de anticorpos monoclonais de camundongo com domínios constantes ou básicos humanos. Os anticorpos monoclonais quiméricos, que representam a segunda geração de AcM, são produzidos por enxerto das regiões variáveis da imunoglobulina de roedores às regiões constantes das imunoglobulinas humanas (Fig. 41-2). Como a região constante de uma imunoglobulina também confere função ao anticorpo, a engenharia do anticorpo monoclonal quimérico permite a seleção de atributos funcionais. Um AcM quimérico com uma região constante do isotipo IgG1 será mais eficaz na ativação do complemento e citotoxicidade celular anticorpo-dependente, enquanto um anticorpo quimérico da subclasse IgA poderá exibir efeitos anti-inflamatórios.

O basiliximabe é um AcM quimérico (60% humano, 40% murino) utilizado para prevenir a rejeição de aloenxerto em pacientes que fazem uso de outros imunossupressores. Ele é direcionado contra a subunidade α do receptor IL-2 nas células T ativadas (Fig. 41-4). A IL-2 é a principal citocina que atua na IMC e na rejeição de órgãos. Geralmente, o fármaco é administrado somente duas vezes; a primeira dose é infundida por via intravenosa 2 horas antes da cirurgia de transplante, e a segunda é dada 4 dias depois. Os únicos eventos adversos atribuídos ao basiliximabe, quando usado desta forma, são os raros casos de reações alérgicas e a síndrome da liberação da citocina.

Anticorpos (humanizados) por enxerto de região de definição complementar

Embora os AcMs quiméricos possam parecer bastante exóticos, eles estão sendo substituídos por uma terceira geração de AcM, o anticorpo monoclonal com enxerto de região de definição complementar (RDC). Como descrito anteriormente, a RDC refere-se às sequências peptídicas hipervariáveis de um anticorpo que realmente se ligam a um antígeno. Essas regiões hipervariáveis são unidas por sequências básicas intervenientes. Um AcM com enxerto de RDC contém sequências hipervariáveis de roedor, sequências básicas humanas e regiões constantes humanas. Existe alguma perda de afinidade no AcM com enxerto de RDC; mas, trata-se, geralmente, de uma possibilidade aceitável para a redução da alergenicidade. Os AcMs com enxerto de RDC já foram utilizados clinicamente na prevenção da rejeição de transplantes de órgãos. Outras doenças em que os AcMs com enxerto de RDC foram testados são a artrite reumatoide, doença de Crohn, vasculite sistêmica, choque séptico, várias neoplasias e infecções virais.[44]

O daclizumabe é uma variante humanizada do basiliximabe no qual o conteúdo murino (camundongo) do anticorpo é menos potente que no basiliximabe na ligação à subunidade α do receptor IL-2. É utilizado esquema de cinco doses; a primeira é administrada 24 horas antes da cirurgia de transplante e as doses seguintes a cada 14 dias após a cirurgia. Foram reportadas poucas reações adversas com o uso do daclizumabe; ele aparentemente não causa síndrome da liberação da citocina.

Anticorpos monoclonais conjugados

As imunotoxinas são anticorpos acoplados a um veneno (toxina). As toxinas podem ser derivadas de várias fontes, como as plantas e micróbios (p. ex., a lectina ricina, exotoxina de *Pseudomonas* e toxina diftérica). A estratégia terapêutica é que o anticorpo seletivamente leve a toxina às células indesejáveis, como aquelas infectadas pelo HIV-1 ou participando de reações imunopatológicas. As imunotoxinas também foram exploradas pelo seu potencial na imunoterapia do câncer (como o melanoma metastático; carcinoma colorretal, do ovário e mama; linfoma não Hodgkin; doença de Hodgkin; leucemia de células B e linfoma de células T) e imunossupressão na doença do enxerto *versus* hospedeiro resistente aos esteroides. Embora as imunotoxinas tenham sido consideradas *"balas mágicas"* capazes de destruir alvos precisos, ficou evidente que a maioria dessas *"armas"* não é tão precisa quanto o desejado e possuem efeitos colaterais significativos, como a síndrome do extravasamento vascular, mialgia, afasia, parestesia, encefalopatia, neuropatia, trombocitopenia, destruição hepática, insuficiência renal, proteinúria, hipoalbuminemia, dispneia, hematúria e tremores. Além disso, as próprias toxinas demonstraram ser acentuadamente antigênicas, produzindo reações imunológicas na maioria dos casos. A ozogamicina gentuzumabe é a primeira imunotoxina aprovada para uso clínico. Ela combina o anticorpo anti-CD33 gentuzumabe com o agente antineoplásico ozogamicina.[1] Quando o agente se liga ao seu receptor antigênico, ele é internalizado. O agente ativo é liberado para destruir a célula. O fármaco é indicado para o tratamento da leucemia mieloide aguda.

As imunotoxinas não têm sido exploradas agressivamente como agentes terapêuticos para administração local na cavidade oral. Tal estratégia pode ser utilizada para eliminar patógenos seletivamente ou para reduzir atividade anti-inflamatória do sistema imunológico do hospedeiro, e pode não resultar no mesmo grau de toxicidade observado na administração sistêmica.

A radioimunoterapia baseia-se em uma estratégia similar de conduzir substâncias radioativas de forma seletiva com finalidades diagnósticas ou terapêuticas. Neste caso, o potencial de dano tecidual pela toxina foi substituído pelo potencial de destruição pela radiação. Já que vários agentes radioimunoterapêuticos foram indicados para o uso em humanos, a compensação parece favorável.

O ibritumomabe tiuxetana, aprovado em 2002, é um conjugado covalentemente ligado do AcM ibritumomabe com o quelante tiuxetana. O ibritumomabe é seletivo para CD20, um antígeno de superfície celular normalmente expresso nas células B e em mais de 90% dos linfomas não Hodgkin de células B. A tiuxetana contém um sítio de ligação de alta afinidade que pode acomodar o índio-111 (utilizado em diagnóstico por imagem) ou o ítrio-90 (utilizado para direcionar a destruição celular). Um esquema complexo de administração envolvendo a administração prévia de AcM livre de radiação é utilizado para limitar o dano do tecido linfoide sadio e maximizar a destruição das células do linfoma.[19] Efeitos adversos comuns incluem neutropenia e trombocitopenia. Infecção, hemorragia, reações alérgicas, além de novas malignidades podem ser potencialmente agressivas à vida.

Desenvolvimentos futuros

A medicina contemporânea está testemunhando um aumento explosivo no desenvolvimento de anticorpos monoclonais para diagnóstico e tratamento de doenças. Os anticorpos monoclonais já constituem a imunoterapia mais amplamente adotada para o câncer. No quarto de século desde a introdução do muromonabe-CD3 na prática clínica, pouco mais de 20 anticorpos monoclonais foram aprovados para uso. Outros duzentos estão sob ensaios clínicos ou aguardando aprovação. Entre esses agentes estão anticorpos monoclonais totalmente humanos (anticorpos monoclonais de quarta geração) enxertados de ratos geneticamente modificados para produzir anticorpos humanos de bactérias laboratoriais utilizando a tecnologia de transferência de fago.

Anticorpos monoclonais quimicamente marcados constituem uma terceira estratégia de alvejar agentes terapêuticos utilizando os anticorpos monoclonais. Neste caso, uma substância que não é inerentemente tóxica é direcionada a um sítio específico onde pode produzir o efeito terapêutico desejado. Agora parece provável que a promessa precoce da terapêutica representada pelos anticorpos monoclonais será em breve compreendida.

Ligantes da Imunofilina

A ciclosporina (ciclosporina A), o tacrolimo (FK506) e o sirolimo (rapamicina) são derivados microbianos agora classificados como ligantes da imunofilina, porque todos inicialmente formam um complexo com receptores citosólicos da família imunofilina. Esses fármacos parecem ter mecanismos de ação similares, mas não idênticos. A ciclosporina, o primeiro destes agentes a ser aprovado para uso em humanos, revolucionou o campo dos transplantes de órgãos.

Ciclosporina

A ciclosporina foi originalmente isolada de um fungo, *Beauveria nivea*. Trata-se de um undecapeptídeo macrocíclico hidrofóbico neutro (Fig. 41-6). A ciclosporina liga-se às imunofilinas chamadas ciclofilinas. O complexo ciclosporina-ciclofilina interage com a calcineurina, uma fosfatase proteica dependente de Ca^{++} (Fig. 41-4).[27] O complexo calcineurina é impedido de NF-AT defosforilação, impossibiliatando sua translocação para o núcleo e prejudicando a importante transcrição de fases precoces das respostas imunológicas. A atividade imunossupressora da ciclosporina é, usualmente, atribuída à sua habilidade de bloquear a síntese de IL-2, mas o fármaco também suprime a ativação dos macrófagos e a liberação da IL-1, evita a formação do receptor de IL-1 nas células T CD4+ e bloqueia a expressão dos receptores de IL-2 nas células T *naïve*.[11] O aumento da síntese de TGF-β inibe a atividade da IL-2. O resultado primário é a ausência de estímulo à proliferação das células T CD4+ em resposta à exposição antigênica. A função da célula B também é afetada pela síntese reduzida de TNF-α, e a degranulação dos mastócitos é bloqueada.

A ciclosporina é comumente empregada como agente imunossupressor para garantir a sobrevida de enxerto. Mostrou-se eficaz na prevenção de rejeições de transplantes não compatíveis de rins, fígado, coração, cardiopulmonar, medula óssea e pâncreas. A sobrevida dos transplantes hepáticos no primeiro ano aumentou de 35% para 70% após a introdução da ciclosporina. A ciclosporina também é efetiva como agente tópico no tratamento do líquen plano oral[15] e tem sido sistematicamente usada para tratar outras doenças autoimunes que podem afetar tecidos orais (penfigoide bolhoso, pênfigo) e extraorais (psoríase, artrite reumatoide). Por último, a ciclosporina provou ser efetiva no tratamento da síndrome de Behçet (vasculite que quase sempre evolui com úlceras aftosas orais e uveíte), síndrome nefrótica, doença inflamatória intestinal, dermatite atópica e uveíte endógena. A ciclosporina é melhor tolerada que outros fármacos imunossupressores menos seletivos. No entanto, o fármaco é potencialmente danoso. Os dois principais efeitos adversos associados ao uso a longo prazo são (1) toxicidade renal dose-dependente, a qual, incluindo formas leves, pode ocorrer em 75% dos pacientes, e (2) hipertensão, que aparentemente não é relacionada à dose e ocorre em cerca de 50% de todos os pacientes transplantados renais (e é especialmente comum nas crianças). Outros efeitos adversos incluem toxicidade no sistema nervoso central (cefaleia, confusão, depressão, convulsões), hiperplasia gengival, hirsutismo, tremores leves e hepatotoxicidade. O risco de linfoma e outras neoplasias está aumentado.

O mecanismo preciso da hiperplasia gengival induzida por ciclosporina é desconhecido; procedimentos corretivos envolvem principalmente a titulação do fármaco e intervenção cirúrgica. Alguns estudos indicam que a terapia com ciclosporina resulta na seleção de fibroblastos com receptores para ciclosporina, e tem sido proposto que há associação com desequilíbrio imunológico de citocinas.[18]

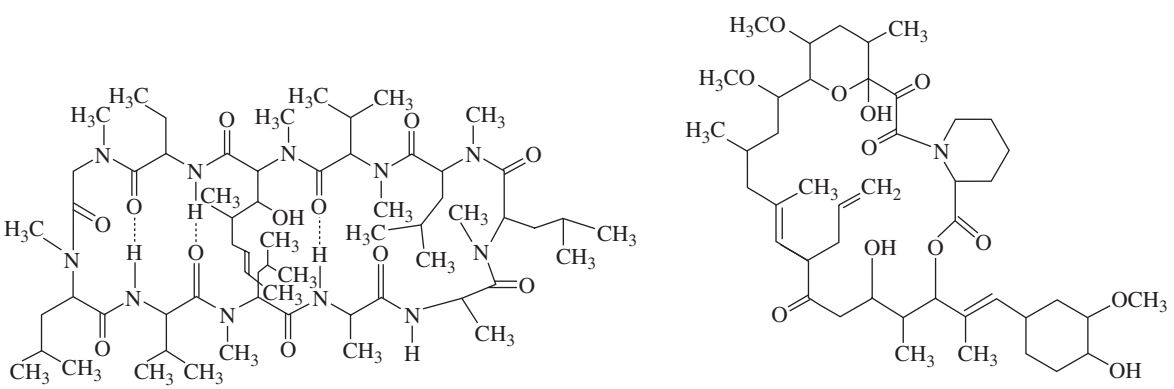
A absorção da ciclosporina é parcial e variável entre os pacientes. Pelo fato de a fibrose intersticial renal estar associada a concentrações mantidas elevadas de ciclosporina, a monitoração dos níveis séricos é necessária. A forma em microemulsão favorece absorção mais elevada e estável do que o produto original. A ciclosporina é metabolizada pelas enzimas CYP3A; fármacos que induzem estas enzimas (p. ex., carbamazepina, fenobarbital, rifampicina) reduzem as concentrações plasmáticas de ciclosporina, ao passo que fármacos que as inibem (p. ex., eritromicina, cetoconazol, prednisolona) têm o efeito oposto. Os anti-inflamatórios não esteroidais, os aminoglicosídeos e outros fármacos nefrotóxicos são contraindicados em pacientes sob uso de ciclosporina.

Tacrolimo

O tacrolimo é um antibiótico macrolídeo originalmente isolado do *Streptomyces tsukubaensis*. O tacrolimo liga-se às imunofilinas conhecidas como proteínas ligantes FK506 (FKBPs). O complexo tacrolimo-imunofilina resultante produz a mesma ação e efeitos descritos para a ciclosporina. O tacrolimo é, no entanto, aproximadamente 100 vezes mais potente que a ciclosporina. O tacrolimo é aprovado para profilaxia de rejeição de transplantes hepáticos alogênicos. O fármaco também é potencialmente tão útil quanto a ciclosporina para outras condições. O tacrolimo mostrou exercer profundos efeitos antipsoriásicos, provavelmente pela interação direta com queratinócitos.[30] Os efeitos adversos do tacrolimo são qualitativamente similares aos da ciclosporina, com exceção da hiperplasia gengival e hirsutismo que não são observados. As interações farmacológicas também são similares tendo em vista que o tacrolimo é metabolizado pela CYP3A.

Sirolimo

O sirolimo, originalmente conhecido como rapamicina, foi inicialmente detectado no broto de fermentação do *Streptomyces hygroscopicus*. Sendo o análogo estrutural do tacrolimo, o sirolimo liga-se aos mesmos receptores FKBP (Fig. 41-4) e está indicado para



Ciclosporina **Tacrolimo**

FIGURA **41-6** Fórmulas estruturais da ciclosporina e do tacrolimo.

procedimentos terapêuticos similares. O complexo sirolimo-imunofilina não se liga à calcineurina, mas à cinase serina-treonina frequentemente referida como proteína associada à FKBP-rapamicina (FRAP).[9] O complexo FRAP-sirolimo-FKBP é incapaz de fosforilar um grupo importante de proteínas envolvido na translação proteica de estágios tardios da resposta imunológica das células T (isto é, sua resposta a fatores de crescimento, em particular a IL-2).[43] Acredita-se que o sirolimo interfere nos sinais dos receptores de fator de crescimento, tais quais o receptor de IL-2 (IL-2R), em vez dos sinais gerados pelo TCR. Além de bloquear a proliferação das células T, o sirolimo afeta células não hematopoéticas e pode ter aplicações diferentes da ciclosporina e do tacrolimo.

O sirolimo é isento de nefrotoxicidade e neurotoxicidade e não causa hipertensão. A hiperlipidemia é um efeito adverso dose-dependente comum. Anemia, trombocitopenia e leucopenia podem ocorrer. O uso combinado de sirolimo com ciclosporina pode piorar significativamente a função renal, mas a interação positiva permite o uso de menores doses de ciclosporina.

Glicocorticoides

Os glicocorticoides, como a prednisona e a dexametasona, têm sido há tempos utilizados como agentes imunossupressores, mas os seus mecanismos de ação foram definidos apenas mais recentemente. Como discutido nos Capítulos 32 e 35, os glicocorticoides ligam-se a um receptor intracelular solúvel e chegam ao núcleo da célula. Elementos de resposta específica aos glicocorticoides no DNA interagem com o receptor glicocorticoide e promovem ou inibem a transcrição de genes específicos. Várias citocinas e outras proteínas envolvidas nas reações inflamatórias são afetadas. A dexametasona também induz a transcrição do gene I-κB. O subsequente aumento da síntese de I-κB previne a translocação do NF-κB do citosol para o núcleo.[33] Como o NF-κB promove a transcrição de IL-6 e IL-8, os glicocorticoides são importantes agentes anti-inflamatórios e imunossupressores. A apoptose contribui para o rápido declínio dos linfócitos periféricos.

Os corticosteroides isolados ou associados a outros agentes imunossupressores que possam inibir a produção de anticorpos e a fagocitose são geralmente adotados para tratar reações autoimunes tipo II graves. Os corticosteroides também são úteis nas condições imunopatológicas por imunocomplexos tipo III, basicamente devido às suas propriedades anti-inflamatórias. Nos casos graves, outro imunossupressor pode ser adicionado para bloquear a resposta imunológica e permitir o uso de doses reduzidas de esteroides. Os esteroides agem basicamente na IMC. Além de seus efeitos linfolíticos, os esteroides podem interferir no processamento macrofágico através da estabilização das membranas celulares dos macrófagos.

Talidomida e Lenalidomida

A talidomida, agente sedativo disponível que permaneceu disponível por pouco tempo na Europa, há mais de quatro décadas, e rapidamente removido devido a seus potentes efeitos teratogênicos (Capítulo 3), foi aprovada em 1998, pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), para uso restrito no tratamento do eritema nodoso da hanseníase. Apesar de o seu mecanismo de ação ser desconhecido, a talidomida reduz a produção excessiva de TNF-α e inibe certas moléculas de adesão de superfície envolvidas na migração leucocitária. As respostas celulares TH2 são favorecidas em relação às TH1, permitindo elevações de IL-4 e IL-5. O fármaco pode ser comercializado apenas por farmácias registradas, que precisam obter consentimento informativo pelos pacientes sobre todos os seus efeitos. A talidomida nunca deve ser usada por mulheres que estejam ou possam ficar grávidas; também é contraindicada em homens sexualmente maduros e que não concordem com o uso de preservativos no ato sexual com mulheres com potencial reprodutivo. Neuropatia periférica é importante efeito adverso do fármaco.

A lenalidomida é um análogo da talidomida aprovado para o tratamento de alguns pacientes com mieloma múltiplo ou síndrome mielodisplásica. Tem as mesmas restrições de prescrição que a talidomida e provavelmente causa neutropenia e trombocitopenia.

Fármacos Citotóxicos

Os fármacos citotóxicos são de duas classes: a primeira destrói linfócitos e a segunda interfere no estágio proliferativo da resposta imunológica. Os fármacos linfolíticos são mais eficazes se administrados antes da exposição antigênica. Eles incluem agentes alquilantes, como a ciclofosfamida e a mostarda de fenilalanina. Os fármacos que impedem a proliferação celular incluem vários análogos metabólitos que inibem a síntese de DNA. As características farmacológicas gerais da maioria destes fármacos são discutidas no Capítulo 42.

Ciclofosfamida

A ciclofosfamida foi originalmente desenvolvida para quimioterapia antineoplásica, tendo sido adaptada para imunoterapia na prevenção da rejeição ao aloenxerto, controle de autoimunidade e doenças reumatológicas mediadas por anticorpos e controle de doenças mediadas pelas células T. Apesar de ser considerada agente alquilante, a ciclofosfamida é inativa até ser metabolizada pelos microssomos hepáticos (o anel fosfamida é hidrolisado). Os metabólitos da ciclofosfamida são eliminados por via renal. As funções hepática e renal devem ser monitoradas durante seu uso. Os metabólitos da ciclofosfamida exercem seus efeitos através da alquilação e ligação cruzada com macromoléculas celulares, incluindo DNA, ácido ribonucleico (RNA) e proteínas. O dano ao DNA pode ocorrer em todos os estágios do ciclo celular, mas os letais ocorrem basicamente na fase S.

A administração diária, a longo prazo, de baixas doses terapêuticas leva à redução progressiva dos linfócitos circulantes, com mínimo efeito na população de células mieloides. Dentro de sete dias, as células B, as células T CD4+ e as células T CD8+ exibem redução numérica de 30% a 40%. A interrupção da terapia com ciclofosfamida resulta em taxa diferencial de recuperação de populações linfocitárias. As células T CD8+ recuperam-se primeiro, seguidas pelas células B e, finalmente, pelas células T CD4+. A administração intermitente de baixas doses parece afetar a produção de anticorpos, mas no longo prazo reduz a IMC como determinado pela redução das reações de hipersensibilidade tardia. Aumentos paradoxais da atividade imunológica também têm sido observados após terapia com baixas doses, atribuídos à depressão seletiva da atividade da célula T supressora. A ciclofosfamida também deprime a hematopoiese mieloide na medula óssea, e tem sido associada à neutropenia e trombocitopenia.

Análogos metabólitos

Os antagonistas de purina, pirimidina e folato representam o segundo grupo de fármacos citotóxicos ativos contra células de divisão rápida ou células metabolizantes. Incluídos entre eles estão os antagonistas de purina, azatioprina e 6-mercaptopurina, o antagonista de pirimidina fluxoridina e o antagonista de folato metotrexato. Estes agentes são administrados com, ou dentro de 48 horas após a administração do antígeno e inibem a proliferação celular e a diferenciação inicial, geralmente por meio da inibição da síntese de DNA ou RNA. Todos parecem interferir na IMC e imunidade humoral. Originalmente desenvolvidos para terapia do câncer, estes fármacos podem afetar qualquer grupo de células de proliferação rápida. Por serem agentes particularmente tóxicos para os tecidos hematopoéticos, podem induzir leucopenia (especialmente neutropenia), trombocitopenia e anemia.

Azatioprina. A azatioprina merece menção especial por ser usada exclusivamente como agente imunossupressor. A azatioprina é um pró-fármaco que fornece a exposição intracelular de 6-mercaptopurina para glutationa e outros reagentes nucleofílicos. Apesar de as características farmacológicas da azatioprina serem essencialmente idênticas às da 6-mercaptopurina (Cap. 42), acredita-se que a azatioprina seja imunossupressor mais seletivo. Esta vantagem pode ser devida ao aumento de sua captação ou da ativação metabólica nas células T.

Micofenolato. O micofenolato de mofetila é um éster rapidamente hidrolisado a ácido micofenólico, que é sua forma ativa. O metabólito ativo está agora disponível para uso. O micofenolato é inibidor da inosina monofosfato desidrogenase, importante

enzima na síntese das purinas. Devido ao fato de os linfócitos serem mais dependentes da síntese *"de novo"* das purinas que outras células, as quais podem obtê-las através da via de recuperação, o micofenolato é imunossupressor mais seletivo que outros fármacos citotóxicos. A IMC e a imunidade humoral são suprimidas, e o recrutamento leucocitário aos sítios de inflamação é inibido.

Fármacos Antirreumáticos Modificadores de Doença, de Ação Lenta

Uma estratégia imunossupressora potencial envolve a inibição de aspectos selecionados do processamento antigênico dentro do endolissossoma ou pelo proteossoma. Os fármacos antirreumáticos modificadores de doença antimalárica (DMARDs), cloroquina e hidroxicloroquina, parecem exercer vários efeitos no sistema imunológico, incluindo a inibição do processamento antigênico endolissossomal. Tem sido sugerido que estas bases fracas podem interferir na acidificação endolisossômica. Como resultado, indivíduos tratados com cloroquina ou hidroxicloroquina exibem menor formação de anticorpos (incluindo redução da formação de fator reumatoide, anticorpos e IgG e IgA séricas totais), o que é uma das principais justificativas para seu uso na síndrome de Sjögren e outras doenças reumáticas autoimunes.

Os sais de ouro — ouro sódio tiomalato, aurotioglicolato e *auranofin* — funcionam em parte inibindo a ativação da transcrição. Os compostos de ouro podem ser ativos sobre proteínas cinase C. Como resultado, não somente ocorre a redução de várias funções linfocitárias como também há prejuízo da indução de funções imunológicas das células não hematopoéticas. Na última situação, demonstrou-se que a expressão de moléculas MHC II pelas células endoteliais pode ser inibida pelos sais de ouro.

A penicilamina e a sulfassalazina são DMARDs que inibem a proliferação através de mecanismos desconhecidos. A penicilamina bloqueia a proliferação de células T em resposta à IL-1 e bloqueia a produção de IL-1 pelos monócitos; a sulfassalazina bloqueia a proliferação de linfócitos T e B periféricos induzida por mitógenos.[10]

Terapia por Citocinas

A terapêutica baseada na administração hormonal não é recente. Quanto mais se aprende sobre a atividade dos hormônios imunológicos, referidos genericamente como citocinas, novas terapias que aumentam ou diminuem as atividades imunológicas serão desenvolvidas. Atualmente, mais de uma dúzia de citocinas foi aprovada para uso em humanos, e outras estão sob ensaios clínicos. Na discussão a seguir, as citocinas e seus receptores solúveis são revisados de acordo com suas principais atividades biológicas (Tabela 41-1).

Fatores de crescimento hematopoéticos

Os fatores de crescimento hematopoéticos, também referidos como fatores estimuladores de colônia, incluem o fator estimulador de colônia de granulócitos, o fator estimulador de colônia granulócito/macrófago, o fator estimulador de colônia monócito/macrófago, o fator de células-tronco, eritropoietina e certo número de interleucinas. Apesar de estar além do objetivo deste capítulo discutir estes fatores de crescimento, eles são aplicados clinicamente no tratamento de várias deficiências hematopoéticas, incluindo neutropenia, anemia e trombocitopenia, que são revisados no Capítulo 30.

Família da interleucina-1

A IL-1 ocupa a fronteira entre as respostas imunológicas adaptativas e inespecíficas. Diversas moléculas relacionadas, incluindo IL-1α, IL-1β e antagonista do receptor do IL-1 (IL-1Ra), e seus receptores na forma solúvel, são consideradas para uso na imunoterapia.[13] A IL-1 é produzida por muitas células, mas principalmente por monócitos/macrófagos, na forma de moléculas precursoras que carecem de sequência de sinalização. Grande fração da IL-1α permanece inativa no citosol da célula. A IL-1β é rapidamente convertida em sua forma ativa e liberada no meio extracelular em grandes quantidades.

A IL-1 pode existir nas formas solúvel e associada à membrana. Como molécula solúvel, a IL-1 é um hormônio com amplos efeitos sistêmicos afetando o sistema nervoso central, fígado, rim, sistema hematopoético (incluindo neutrofilia e linfopenia) e sistema vascular (p. ex., promove a aderência leucocitária). A forma associada à membrana pode ser uma versão parcialmente degradada da IL-1α, que pode funcionar como fator coestimulador para as células T *naïve*. Alguns dos efeitos imunológicos da IL-1 são assinalados na Tabela 41-3. Além disso, a IL-1β é importante como fator de ativação dos osteoclastos, e acredita-se que esteja envolvida na destruição óssea periodontal. A IL-1 possui atividades citotóxicas; ela destrói as células do melanoma, os tireócitos e as células β das ilhotas pancreáticas (produtoras de insulina). A IL-1 também induz febre e, por isso, é um dos pirógenos endógenos mais importantes. O efeito pirogênico da IL-1 é bloqueado pelos fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, sugerindo que tal efeito depende da elaboração de produtos da cicloxigenase.

A IL-1Ra, proteína com semelhança estrutural à IL-1α e à IL-1β, é secretada pelos monócitos. Ela é encontrada na urina de pacientes febris ou leucemia monocítica. A molécula liga-se ao receptor IL-1 em competição com IL-1α e IL-1β, mas ela não ativa as respostas celulares típicas da IL-1. A IL-1Ra é considerada o meio natural para bloquear os eventos inflamatórios excessivos de IL-1, que podem levar ao choque, artrite, osteoporose, colite, leucemia, diabetes, perda de peso e aterosclerose. A IL-1Ra tem aplicação terapêutica potencial em humanos, e estudos clínicos mostraram alguma eficácia na síndrome do choque séptico e benefícios mais consistentes na artrite reumatoide.[12]

Receptores da interleucina-1

O receptor da IL-1 (IL-1R) é membro da superfamília das imunoglobulinas. Existem dois subtipos de IL-1R. O subtipo 1 (IL-1RI) liga-se de preferencia à IL-1α e é encontrado nas células T, células endoteliais, queratinócitos, hepatócitos e fibroblastos. O subtipo 2 (IL-1RII) é expresso nos neutrófilos, monócitos, células

TABELA 41-3

Efeitos da Interleucina-1 sobre as Células Imunológicas

CÉLULAS-ALVO	EFEITOS
Células Linfoides	
Células T	Fator de crescimento (principalmente devido à sua capacidade de estimular a IL-2)
	Aumento dos receptores de IL-2
	Indução da síntese das citocinas (IL-2, IL-3, e outras)
	Indução da síntese de IFN-γ
	Quimioatraente
Células B	Fator de crescimento para células B transformadas (blastos B)
	Potencializa o crescimento das células B e dos fatores de diferenciação (IL-4, IL-6)
	Quimioatraente
Células NK	Facilita o aumento da lise celular tumoral pela IL-2 e IFN
	Aumenta a ligação das células NK aos alvos
	Induz a síntese das citocinas (IL-1)
Células Mieloides	
Neutrófilos	Síntese do tromboxano
	Desgranulação (secreção)
Monócitos/ macrófagos	Induz a síntese de PGE2, IL-1 e outras citocinas
	Induz à citotoxicidade
	Fatores de estimulação de colônias
	Estimula a migração

IFN, interferona; *IL*, interleucina; *NK*, natural *killer*; *PGE_2*, prostaglandina E_2.

B e células da medula óssea, e liga-se preferencialmente à IL-1β. A IL-1RI é mais sensivelmente inibida pela IL-1Ra que pela IL-1RII. Esta última exibe um domínio citoplasmático muito curto em comparação com a IL-1RI, sugerindo que pode servir como receptora *"isca"*. A IL-1R pode ocorrer em forma transmembrana ou em forma solúvel. Os receptores solúveis exercem efeito antagonista através de sua ligação à IL-1. (Em razão de a IL-1 e a IL-1R poderem ser ligadas à membrana ou solúveis, a distinção entre ligante e receptor torna-se difícil.) Experimentos em camundongos mostraram que a IL-1RI solúvel recombinante pode prolongar a sobrevida de aloenxertos cardíacos. Grande parte dessa sobrevida é atribuída mais à redução da inflamação do que à imunossupressão específica. A anacinra, uma forma recombinante de IL-1RI, foi comercializada para o tratamento da artrite reumatoide não responsiva aos DMARDs mais tradicionais.

Interleucina-2

O hormônio linfocitotrófico, ou IL-2, é uma glicoproteína produzida pelas células T *naïve* e pelas células T TH1 na presença de células apresentadoras de antígenos. A IL-2 anula a atividade das células T supressoras e é necessária para a produção de IFN-γ. Nas respostas imunológicas específicas, a principal função da IL-2 é induzir a diferenciação das células T proliferativas; assim, a IL-2 aumenta o crescimento das células T CD4+ *naïve*, células T CD4+ TH1 e células T CD8+. Nas respostas inatas inespecíficas, a IL-2 pode ativar as células NK a formar células *killer* mais agressivas ativadas por linfocinas (LAK). As imunoterapias envolvendo a IL-2 são baseadas na capacidade de alterar a atividade da célula NK.

O receptor da IL-2 é uma coleção de isoformas designadas pelas suas afinidades relativas pela IL-2. Estas isoformas resultam de combinações singulares das três subunidades diferentes de IL-2R.[40] A forma de intensa afinidade está usualmente presente em menos de 1% das células mononucleares circulantes.

A terapia com IL-2 foi explorada em uma variedade de doenças por imunodeficiência e câncer, e a reposição de IL-2 mostrou-se eficaz no tratamento de pacientes com deficiência de IL-2. A citocina tem sido administrada com o nome genérico de aldesleucina e comercializada para tratamento do carcinoma metastático de células renais (Cap. 42).

Acredita-se que a célula NK seja o alvo mais importante da terapia com IL-2, pois a depleção deste tipo celular pode anular os efeitos protetores da IL-2 em modelos animais.[4] Acredita-se que as elevadas doses empregadas na quimioterapia do câncer podem saturar completamente os receptores de IL-2 de afinidade intermediária das células NK.[39] Em modelos animais, as micrometástases de tumores transplantados parecem regredir quando a IL-2 é usada isoladamente ou em combinação com as células LAK. Em estudos clínicos humanos envolvendo melanoma avançado, a administração concomitante de IL-2 e células LAK resultou na completa regressão dos tumores em aproximadamente 5% dos casos e na regressão parcial (redução de mais de 50% da massa tumoral) em 15% dos casos. Os valores comparativos para o câncer metastático renal foram 4% e 11%. A terapia com IL-2 possui certos problemas inerentes não encontrados na terapia hormonal clássica. A IL-2 é hormônio de pequena amplitude, designado a influenciar células de modo extremamente local. O tratamento com elevadas doses de IL-2 é tóxico, e as complicações resultam em taxa de mortalidade de aproximadamente 4%. Os efeitos adversos incluem a síndrome do extravasamento capilar (resultando em edema, redução da perfusão dos órgãos e hipotensão), arritmias cardíacas, infarto do miocárdio, insuficiência respiratória, distúrbios mentais e aumento das infecções.[43]

As experiências com doses menores influenciaram acentuadamente a imunoterapia com IL-2. O uso de doses menores baseia-se na observação de que 10% das células NK expressam receptores de IL-2 de intensa afinidade; desta forma, redução de 500 vezes na dose de IL-2 (administrada em infusão intravenosa contínua) ainda seria suficiente para saturar todos esses receptores de intensa afinidade. Foi constatado que o esquema de baixas doses produz aumento gradual de 10 vezes nas células NK circulantes, sem causar toxicidade significativa.[39] A administração de IL-2 em baixas doses também foi utilizada para aumentar o número de células NK em pacientes com infecção por HIV ou câncer avançado.[4,39]

A administração subcutânea de IL-2 está sendo testada como imunoestimulante em indivíduos com infecção assintomática por HIV. Esta via leva ao aumento na proporção de células T que expressam IL-2R, sem aumentar as células NK ou a proliferação viral.[39]

Interferonas

Existem duas classes principais de interferonas: as interferonas tipo 1 (IFN-α, IFN-β e IFN-ω) e a interferona tipo 2 (IFN-γ). As interferonas tipo 1 são produzidos pela maioria das células nucleadas. A IFN-γ é principalmente produto das células T TH1 e células NK ativadas.[20]

As interferonas tipo 1 atuam estimulando a fosforilação de proteínas do citosol, denominadas *transdutores de sinais e ativadores da transcrição (STAT)*. Estas proteínas STAT formam complexo com uma proteína não fosforilada específica. O complexo entra no núcleo, liga-se a seu elemento de resposta determinado no DNA e promove a transcrição.[36] Apenas o constituinte proteico não fosforilado liga-se realmente ao DNA.

As formas recombinantes de INF-α (interferona alfa-2a, interferona alfa-2b, interferona alfacon-1) e IFN-β (interferona beta-1a, interferona beta-1b) e uma forma purificada oriunda dos leucócitos humanos (interferona alfa-N3) foram aprovadas pelo FDA para uso em situações clínicas, como descrito nos Capítulos 40 e 42.[35] As preparações de INF-α são indicadas no tratamento de diversas doenças, incluindo a leucemia de células pilosas, leucemia mieloide crônica, condiloma acuminado, sarcoma de Kaposi relacionado à síndrome da imunodeficiência adquirida, hepatite crônica B e C e melanoma maligno. As preparações de INF-β são aprovadas para o tratamento da esclerose múltipla recidivante e remitente. Além disso, existem estudos clínicos em andamento para avaliar o uso das interferonas tipo 1 em vários outros cânceres, na AIDS, em infecções virais, papilomas e distúrbios angiogênicos.

A IFN-γ foi inicialmente descoberta como resultado de suas propriedades antivirais, mas também exerce efeitos antiproliferativos sobre tumores. A IFN-γ é uma proteína glicosilada que ocorre exclusivamente em um homodímero covalentemente acoplado. Ele compartilha pouca homologia da sequência do DNA com a IFN-α ou IFN-β, e a IFN-γ é mais precisamente classificada como interleucina. O mecanismo pelo qual a IFN-γ estimula a transcrição é similar; contudo, ao das interferonas tipo 1. Os efeitos resultantes desta ação incluem (1) a estimulação das células T CD4+ TH1 e macrófagos; (2) supressão da produção de anticorpos (IFN-γ antagoniza as células T CD4+ TH2); (3) indução da mudança das classes de imunoglobulinas; (4) regulação da expressão das moléculas MHC II das células tumorais epiteliais e macrófagos (efeito antagonizado pela prostaglandina E2); e (5) alteração do processamento dos antígenos, por modificar a mistura de produtos peptídicos produzidos pelo proteossoma.[2] A IFN-γ, na forma de cadeia polipeptídica única, designada *interferona γ-1b*, está aprovada para o tratamento de infecções severas associadas à doença granulomatosa e retarda a progressão da osteopetrose maligna. Também é útil no tratamento com a artrite reumatoide.

Citocinas TH1 e TH2

Nas fases tardias das respostas imunológicas específicas, uma das funções das citocinas é regular a natureza da resposta imunológica. As citocinas TH1 ajudam a dirigir a imunidade específica contra as alterações nos antígenos citosólicos intracelulares, e as citocinas TH2 ajudam a direcionar a imunidade específica contra alterações nos antígenos extracelulares. Estas respostas de TH1 e TH2 são mutuamente inibitórias: as citocinas TH1 IFN-γ e IL-2 inibem as respostas TH2, e as citocinas TH2 IL-4 e IL-10 inibem as respostas TH1. A regulação farmacológica das proporções relativas das citocinas TH1 e TH2 pode fornecer o caminho para tratar doenças nas quais a resposta inapropriada TH1 ou TH2 é um componente do processo de doença (ao contrário do simples problema de resposta imunológica acentuada ou deficiente).

Os tipos de desordens que podem ser amenizados através da intervenção com citocinas nos estágios tardios incluem as doenças infecciosas nas quais há um tipo inapropriado de resposta imunológica, as doenças autoimunes inflamatórias e as doenças alérgicas

FÁRMACOS UTILIZADOS EM IMUNOTERAPIA

Nome genérico	*Nome comercial*
Agentes para imunização ativa	
Referências 6 e 14	
Agentes para imunização passiva	
Imunoglobulina (humana) antibotulismo	BabyBIg®
Imunoglobulina (humana) anticitomegalovírus	CytoGam®
Imunoglobulina (humana) anti-hepatite B	HepaGam B®, HyperHEP B S/D®, Nabi-HB®
Imunoglobulina (humana)	BayGam®, Carimune NF®, Flebogamma®, Gamimune N®, Gammagard®, Octagan®
Palivizumabe	Synagis®
Imunoglobulina (humana) antirrábica	IMOGAM®
Imunoglobulina (humana) antivírus sincicial respiratório	RespiGam®
Imunoglobulina (humana) Rho(D)	HyperRho S/D®, RhoGam®, WinRho SDF®
Imunoglobulina antitetânica	HyperTET S/D®
Imunoglobulina antivaricela-zóster	—
Antitoxinas	
Antivenina (Crotalidae), polivalente	—
Antivenina (*Latrodectus mactans*)	—
Antivenina (*Micrurus fulvius*)	—
Fab imune polivalente anticrotalidae	CroFab®
Imunoglobulina (humana) antirrábica	Hyperab®, Imogam®
Imunoestimulantes	
Timosina*	—
Levamisol*	Ergamisol®
Imunomoduladores	
Imiquimode	Aldera®
Lenalidomida	Revlimid®
Mitoxantrona	Novantrone®
Talidomida	Thalomid®
Anticorpos monoclonais	
Tabela 41-2	
Imunossupressores	
Abatacepte	Orencia®
Azatioprina	Azasan®, Imuran®
Basiliximabe	Simulect®
Ciclofosfamida	Cytoxan®
Ciclosporina	Gengraf®, Neoral®, Sandimmune®
Daclizumabe	ZENAPAX®
Glatiramer	Copaxone®
Imunoglobulina linfocítica antitimócito (equina)	Atgam®
Globulina antitimócito (coelho)	Thymoglobulin®
Melfalana	Alkeran®
Mercaptopurina	Purinethol®
Metotrexato	Rheumatrex Dose Pack®, Trexall®
Muromonabe-CD3	Orthoclone OKT3®
Micofenolato de mofetila	CellCept®
Ácido micofenólico	Myfortic®
Prednisona	Sterapred®
Sirolimo	Rapamune®
Tacrolimo (FK506)	Prograf®
Drogas antirreumáticas modificadoras de doença de ação lenta	
Capítulo 21	
Citocinas	
Aldesleucina (IL-2)	Proleukin®
Anacinra	Kineret®
Difitox denileucina	Ontak®
Interferona alfa-2a	Roferon-A®
Interferona alfa-2b	Intron A ®
Interferona alfa-n3	ALFERON N ®
Interferona alfacon-1	Infergen®
Interferona beta-1a	Avonex®, Rebif®
Interferona beta-1b	Betaseron®, Extravia®
Interferona gama-1b	Actimmune®
Interferona peguilada alfa-2a	Pegasys®
Interferona peguilada alfa-2b	PEG-Intron®
Fatores de crescimento hematopoético	
Capítulo 30	
Tratamento das reações alérgicas	
Capítulos 22, 32 e 35	

*Não disponível atualmente no Brasil.

mediadas por IgE.[32] A hanseníase lepromatosa, formas não cicatrizantes de leishmaniose, tuberculose, tripanossomíase e certas infecções fúngicas são processos que podem ser acentuados por resposta TH2 de intensidade inadequada. A administração da citocina TH1 IFN-γ, como previamente mencionado, está aprovada para esta indicação.

A encefalomielite alérgica experimental, um potencial modelo animal para esclerose múltipla, parece envolver resposta TH1 excessiva e pode ser transferida pelas células T com fenótipo TH1. Em animais, a recuperação espontânea da doença está associada a expansão do fenótipo TH2 das células T; um estudo em humanos com esclerose múltipla sugeriu que a administração da IFN-γ exacerba o processo da doença (a ponto de a pesquisa ter sido interrompida). Efeitos opostos ocorrem com IFN-β,[41] a qual está aprovada pela FDA para o tratamento desta forma de doença. A destruição das células β das ilhotas pancreáticas no diabetes melito insulinodependente tem sido associada à infiltração tecidual por células T de fenótipo TH1. Nesta doença mediada por TH1, é possível que a administração das citocinas TH2 IL-4 e IL-10 possa ser benéfica.

As doenças alérgicas mediadas por IgE são compatíveis com a hiperatividade das células T TH2. Exemplos conhecidos incluem a rinite alérgica, a farmacodermia e a anafilaxia potencialmente fatal resultante de picadas de insetos. O tratamento de longo prazo

bem-sucedido das alergias mediadas por IgE corresponde empiricamente a um desvio no isotipo de IgE para IgG; acredita-se de modo pleno que diversos procedimentos de dessensibilização nos quais o alérgeno é injetado no hospedeiro alérgico devem seu êxito à geração de anticorpos bloqueadores da subclasse IgG. A imunoterapia com veneno de abelha é um bom modelo de tais procedimentos; está associada a desvio TH2 para TH1.[28] O perfil de citocinas TH1 favorece a produção de IgG em detrimento da IgE. Em tecidos locais, os mastócitos e os basófilos são importantes fontes de IL-4. Terapias locais têm sido exploradas atualmente incluindo os anticorpos anti-IL-4 e IFN-α.

Os procedimentos de dessensibilização de curto prazo também estão disponíveis para tratamento de alergias mediadas por IgE. Ocasionalmente, pode ser essencial tratar um paciente com determinada medicação, apesar da alergia conhecida a esse fármaco (p. ex., utilização de penicilina para tratar infecção em um indivíduo com teste cutâneo positivo sugestivo de alergia à penicilina). A maioria dos indivíduos não é alérgica à penicilina em si, porém há antígenos que se formam pela ligação covalente entre o anel betalactâmico de metabólitos da penicilina e certas proteínas. Na dessensibilização aguda, a penicilina é administrada em doses crescentes ao longo de 4 a 6 horas. O objetivo destas terapias não é causar redução permanente da IgE antipenicilina, mas sim a rápida indução de um estado de tolerância clínica. O real mecanismo da tolerância clínica não está claro (possível regulação decrescente dos receptores Fc nos mastócitos); o resultado final é a redução do risco de anafilaxia, com apenas urticária mínima, como reação adversa.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abou-Jawde R, Choueiri T, Alemany C, et al: An overview of targeted treatments in cancer. *Clin Ther* 25:2122-2137, 2003.
2. Akiyama K, Yokota K, Kagawa S, et al: cDNA cloning and interferon γ down-regulation of proteasomal subunits X and Y. *Science* 265:1231-1234, 1994.
3. Bach JF, Bach MA, Charreire J, et al: The mode of action of thymic hormones. *Ann N Y Acad Sci* 332:23-32, 1979.
4. Baiocchi RA, Caligiuri MA: Low-dose interleukin 2 prevents the development of Epstein-Barr virus (EBV)-associated lymphoproliferative disease in scid/scid mice reconstituted i.p. with EBV-seropositive human peripheral blood lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 91:5577-5581, 1994.
5. Baskar S, Ostrand-Rosenberg S, Nabavi N, et al: Constitutive expression of B7 restores immunogenicity of tumor cells expressing truncated major histocompatibility complex class II molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 90:5687-5690, 1993.
6. Benenson AS, editor: *Control of communicable diseases manual: an official report of the American Public Health Association*, ed 16, Washington, DC, 1995, American Public Health Association.
7. Boise LH, Thompson CB: Hierarchical control of lymphocyte survival. *Science* 274:67-68, 1996.
8. Childers NK, Zhang SS, Michalek SM: Oral immunization of humans with dehydrated liposomes containing *Streptococcus mutans* glucosyltransferase induces salivary immunoglobulin A2 antibody responses. *Oral Microbiol Immunol* 9:146-153, 1994.
9. Choi J, Chen J, Schreiber SL, et al: Structure of the FKBP12-rapamycin complex interacting with the binding domain of human FRAP, *Science* 273:239-242, 1996.
10. Cronstein BN: Second-line antirheumatic drugs. In Gallin JI, Snyderman R, editors: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, ed 3, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.
11. de Camargo PM: Cyclosporin- and nifedipine-induced gingival enlargement: an overview. *J West Soc Periodontol* 37:57-64, 1989.
12. Dinarello CA: Interleukin-1: a proinflammatory cytokine. In Gallin JI, Snyderman R, editors: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, ed 3, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.
13. Dinarello CA: Modalities for reducing interleukin 1 activity in disease. *Immunol Today* 14:260-264, 1993.
14. Drug facts and comparisons, 2004, ed 58, St Louis, 2003, Facts and Comparisons.
15. Eisen D, Ellis CN, Duell EA, et al: Effect of topical cyclosporine rinse on oral lichen planus: a double-blind analysis. *N Engl J Med* 323:290-294, 1990.
16. Ferrone S, Dierich MP, editors: *Handbook of monoclonal antibodies: applications in biology and medicine*, Park Ridge, NJ, 1985, Noyes.
17. Goldstein AL, Low TL, McAdoo M, et al: Thymosin α_1: isolation and sequence analysis of an immunologically active thymic polypeptide. *Proc Natl Acad Sci U S A* 74:725-729, 1977.
18. Hassell TM, Hefti AF: Drug-induced gingival overgrowth: old problem, new problem. *Crit Rev Oral Biol Med* 2:103-137, 1991.
19. Horning SJ: Future directions in radioimmunotherapy for B-cell lymphoma. *Semin Oncol* 30(suppl 17):29-34, 2003.
20. Hsu DH, de Waal Malefyt R, Fiorentino DF, et al: Expression of interleukin-10 activity by Epstein-Barr virus protein BCRF1. *Science* 250:830-832, 1990.
21. Jackson S, Mestecky J, Childers NK, et al: Liposomes containing anti-idiotypic antibodies: an oral vaccine to induce protective secretory immune responses specific for pathogens of mucosal surfaces. *Infect Immun* 58:1932-1936, 1990.
22. Kiechle FL, Zhang X: Apoptosis: biochemical aspects and clinical implications. *Clin Chim Acta* 326:27-45, 2002.
23. LeBlanc AC: Natural cellular inhibitors of caspases. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatr* 27:215-229, 2003.
24. Lehner T, Mehlert A, Caldwell J: Local active gingival immunization by a 3,800-molecular-weight streptococcal antigen in protection against dental caries. *Infect Immun* 52:682-687, 1986.
25. Lehner T, Wilton JMA, Ivanyi L: Double blind crossover trial of levamisole in recurrent aphthous ulceration. *Lancet* 2:926-929, 1976.
26. Liu C-C, Walsh CM, Young JD-E: Perforin: structure and function. *Immunol Today* 16:194-201, 1995.
27. Liu J, Farmer JD, Jr, Lane WS, et al: Calcineurin is a common target of cyclophilin-cyclosporin A and FKBP-FK506 complexes. *Cell* 66:807-815, 1991.
28. McHugh SM, Deighton J, Stewart AG, et al: Bee venom immunotherapy induces a shift in cytokine responses from a TH-2 to a TH-1 dominant pattern: comparison of rush and conventional immunotherapy. *Clin Exp Allergy* 25:828-838, 1995.
29. Michalek SM, Childers NK: Development and outlook for a caries vaccine. *Crit Rev Oral Biol Med* 1:37-54, 1990.
30. Michel G, Kemeny L, Homey B, et al: FK506 in the treatment of inflammatory skin disease: promises and perspectives. *Immunol Today* 17:106-108, 1996.
31. Mitsiades CS, Poulaki V, Mitsiades N: The role of apoptosis-inducing receptors of the tumor necrosis factor family in thyroid cancer. *J Endocrinol* 178:205-216, 2003.
32. Powrie F, Coffman RL: Cytokine regulation of T-cell function: potential for therapeutic intervention. *Trends Pharmacol Sci* 14:164-168, 1993.
33. Scheinman RI, Cogswell PC, Lofquist AK, et al: Role of transcriptional activation of I-κβα in mediation of immunosuppression by glucocorticoids. *Science* 270:283-290, 1995.
34. Schiff RI, Rudd C, Johnson R, et al: Use of a chemically modified intravenous IgG preparation in severe primary humoral immunodeficiency: clinical efficacy and attempts to individualize dosage. *Clin Immunol Immunopathol* 31:13-23, 1984.
35. Shankaran V, Schreiber RD: The interferons: basic biology and therapeutic potential. In Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, et al, editors: *Therapeutic immunology*, ed 2, Cambridge, MA, 2001, Blackwell Science.
36. Shuai K, Schindler C, Prezioso VR, et al: Activation of transcription of IFN-γ: tyrosine phosphorylation of a 91-kD DNA binding protein. *Science* 258:1808-1812, 1992.
37. Smith DJ, Taubman MA, Holmberg CF, et al: Antigenicity and immunogenicity of a synthetic peptide derived from a glucan-binding domain of mutans streptococcal glucosyltransferase. *Infect Immun* 61:2899-2905, 1993.
38. Smith DJ, Taubman MA, King WF, et al: Immunological characteristics of a synthetic peptide associated with a catalytic domain of mutans streptococcal glucosyltransferase. *Infect Immun* 62:5470-5476, 1994.
39. Smith KA: Interleukin-2 immunostimulation. In Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, et al, editors: *Therapeutic immunology*, ed 2, Cambridge, MA, 2001, Blackwell Science.
40. Taniguchi T, Minami Y: The IL-2/IL-2 receptor system: a current overview. *Cell* 73:5-8, 1993.
41. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group: Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology* 43:655-661, 1993.
42. Viola A, Lanzavecchia A: T cell activation determined by T cell receptor number and tunable thresholds. *Science* 273:104-106, 1996.
43. Waldmann TA: The IL-2/IL-2 receptor system: a target for rational immune intervention. *Immunol Today* 14:264-270, 1993.
44. Winter G, Harris WJ: Humanized antibodies. *Immunol Today* 14:243-246, 1993.

BIBLIOGRAFIA

Abbas AK, Lichtman AH: Basic immunology: functions and disorders of the immune system, Philadelphia, 2001, Saunders.

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular biology of the cell, ed 5, New York, 2008, Garland.

Apostolopoulos V, Yuriev E, Lazoura E, et al: MHC and MHC-like molecules: structural perspectives on the design of molecular vaccines, *Hum Vaccin* 4:400-409, 2008.

Austen KF, Burakoff SJ, Rosen FS, et al, editors: *Therapeutic immunology*, ed 2, Cambridge, MA, 2001, Blackwell Science.

Feldmann M: Many cytokines are very useful therapeutic targets in disease, *J Clin Invest* 118:3533-3536, 2008.

Gallin JI, Snyderman R, editors: *Inflammation: basic principles and clinical correlates*, ed 3, Philadelphia, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.

Gray D, Siepmann K, van Essen D, et al: B-T lymphocyte interactions in the generation and survival of memory cells, *Immunol Rev* 150:45-61, 1996.

Guy CS, Vignali DA: Organization of proximal signal initiation at the TCR:CD3 complex, *Immunol Rev* 232:7-21, 2009.

Janeway C Jr, Travers P: Immunobiology—the immune system in health and disease, ed 6, London, 2005, Garland.

Jenkins MR, La Gruta NL, Doherty PC, et al: Visualizing CTL activity for different CD8+ effector T cells supports the idea that lower TCR/epitope avidity may be advantageous for target cell killing, *Cell Death Differ* 16:537-542, 2009.

Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA, et al, editors: *Kuby immunology*, 2007, Freeman.

Loke P, Allison JP: Emerging mechanisms of immune regulation: the extended B7 family and regulatory T cells, *Arthritis Res Ther* 6:208-214, 2004.

Melzer N, Meuth SG, Wiendl H: CD8+ T cells and neuronal damage: direct and collateral mechanisms of cytotoxicity and impaired electrical excitability, *FASEB J* 23:3659-3673, 2009.

Nitta T, Murata S, Ueno T, et al: Thymic microenvironments for T-cell repertoire formation, *Adv Immunol* 99:59-94, 2008.

Rich RR, Fleisher TA, Shearer WT, et al, editors: *Clinical immunology: principles and practice*, ed 32, London, 2001, Mosby International.

Stavnezer, J, Guikema JE, Schrader CE: Mechanism and regulation of class switch recombination, *Annu Rev Immunol* 26:261-292, 2008.

Turner SJ, La Gruta NL, Kedzierska K, et al: Functional implications of T cell receptor diversity, *Curr Opin Immunol* 21:286-290, 2009.

von Boehmer H, Melchers F: Checkpoints in lymphocyte development and autoimmune disease, *Nat Immunol* 11:14-20, 2010.

CAPÍTULO 42

Fármacos Antineoplásicos

KARL K. KWOK, LINSEY R. CURTIS E MARK M. SCHUBERT

O papel dos fármacos antineoplásicos no tratamento do câncer tem se expandido nas últimas décadas. Estes fármacos podem curar numerosos tumores avançados e são o tratamento de escolha para muitas doenças malignas amplamente disseminadas que não podem ser tratadas por meio de cirurgia ou estão além dos limites de segurança da radioterapia. Eles também são utilizados como coadjuvantes na cirurgia e irradiação para prevenção de metástases de tumores primários tratados localmente. Pesquisas resultaram no desenvolvimento de novos agentes com aplicação mais eficaz com relação aos agentes preexistentes e na utilização de fármacos coadjuvantes para superar a resistência e minimizar a toxicidade farmacológica.

A última década também trouxe maior profundidade na investigação e compreensão da biologia molecular no crescimento da célula cancerosa. Foram descobertos vários mecanismos de estímulo e retardamento do crescimento, bem como da modulação do crescimento. Os rearranjos genéticos, as mutações e suas influências resultantes sobre o crescimento de células estão sendo elucidados. Estas descobertas fornecem novos alvos para o manuseio do crescimento celular anômalo e, com isso, surgiram vários enfoques para a terapia do câncer e novas classes de fármacos. Os esquemas antineoplásicos que contribuem para eliminação e destruição das células tumorais incluem: fármacos quimioterápicos tradicionais (p. ex., alquilantes, antimetabólitos, antibióticos, esteroides, alcaloides vegetais e outros agentes), modificadores da resposta biológica, novos agentes-alvo e agentes utilizados especificamente para proteger o paciente dos efeitos tóxicos desses fármacos. Nos últimos anos, novos fármacos quimioterápicos, como a nelarabina, a ixabepilona, entre outros, têm sido introduzidos como agentes antineoplásicos, e alguns agentes terapêuticos mais antigos, como o trióxido de arsênio e a talidomida estão novamente despertando interesse em suas ações.

Outros grupos mais recentes de fármacos utilizados no tratamento do câncer incluem alguns agentes hormonais específicos, como o letrozol, o anastrozol e o fulvestranto; agentes de diferenciação, como a tretinoína; e anticorpos monoclonais (MAbs) que apresentam diferentes alvos e potenciais mecanismos de ação. Os grupos adicionais incluem os fármacos que têm como alvo a transdução do sinal, como o mesilato de imatinibe; os fármacos que bloqueiam importantes receptores celulares, incluindo os receptores de fator de crescimento epidérmico (EGFRs) como o erlotinibe; e os fármacos que inibem a angiogênese, como o bevacizumabe (anticorpo monoclonal que bloqueia o fator de crescimento endotelial vascular — VEGF). Existem também os grupos que incluem os inibidores do proteassoma, como o bortezornibe e os fármacos que podem aumentar ou impedir o bloqueio da apoptose (morte celular programada). Com a escolha dos agentes terapêuticos, suas combinações e o aumento em seus enfoques, a capacidade de erradicar o câncer com sucesso está aumentando.

HISTÓRIA DA QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

Os efeitos citotóxicos dos fármacos foram observados bem antes do início do século XX, mas sua utilidade no tratamento das doenças não foi contemplada até meados da década de 1940. A guerra química com o gás mostarda de enxofre resultou em diminuição dos linfonodos e dos tecidos mieloides nas vítimas da Primeira Guerra Mundial. A aplicação desses compostos da mostarda nitrogenada para o tratamento clínico da doença de Hodgkin, dos linfomas malignos e da leucemia crônica foi realizada a partir dessas observações, mas não foram relatadas até o fim da Segunda Guerra Mundial. Em 1944, foi demonstrado que os glicocorticoides apresentavam intenso efeito sobre o volume, a estrutura e a função dos tecidos linfoides.[17] Posteriormente, esse efeito foi utilizado no controle da leucemia humana e, desde então, a prednisona e a prednisolona foram incorporadas aos protocolos farmacológicos destinados ao tratamento das doenças linfoproliferativas e mieloproliferativas.

Em 1948, Farber e colaboradores[20] obtiveram remissões temporárias em crianças com leucemia aguda que receberam o antagonista do ácido fólico ácido 4-aminopteroilglutâmico (aminopterina). Essa molécula, especialmente sintetizada, foi o primeiro antimetabólito a produzir resultados inequivocamente benéficos em uma doença neoplásica humana.

Esse aspecto do antagonista do folato levou ao desenvolvimento de inibidores competitivos das purinas e pirimidinas que interferem na síntese de ácidos nucleicos em células neoplásicas com multiplicação rápida. As observações de tumores em modelos animais da captação seletiva de uracila pelas células dos tumores de cólon resultaram no desenvolvimento de um antimetabólito pré-desenhado, o 5- fluoruracila.

A actinomicina D foi o primeiro antibiótico com atividade sobre tumores humanos. Em 1952, a dactinomicina (actinomicina D) foi introduzida como agente contra o câncer, sendo curativa em muitos pacientes com tumor de Wilms e coriocarcinoma uterino. Em 1960, os efeitos contra o câncer dos alcaloides da vinca, extraídos da planta pervinca (*Vinca rosea*), foram inicialmente demonstrados em animais com leucemia experimental.[40] No mesmo ano, a vimblastina foi considerada útil no tratamento das leucemias agudas, da doença de Hodgkin e de adenocarcinomas do cólon.[35] Em 1966, surgiram os primeiros relatos do uso de carmustina, o protótipo do grupo nitrosureia de compostos citotóxicos, sobre neoplasias malignas humanas.

Em 1967, foi observado que a enzima L-asparaginase produzia remissões em alguns pacientes com leucemia aguda. O primeiro dos complexos de metais pesados a ter sucesso significativo no tratamento do câncer humano foi a cisplatina, introduzida no ano de 1969. As décadas de 1950 e 1960 trouxeram rápido desenvolvimento de novos agentes e melhorias constantes em sua uti-

lização ocorreram entre 1970 e 1980, com esquemas adicionais de combinações quimioterápicos e melhor compreensão da citocinética das células tumorais e da farmacocinética dos fármacos.[13,15] O final da década de 1980 e início da década de 1990 contribuíram com a produção de novos agentes com eficácia mensurável e toxicidade diminuída, como os taxanos, os inibidores da topoisomerase I, entre outros agentes. Também foram desenvolvidos alguns modificadores da resposta biológica, como a interferona e a interleucina-2, assim como os agentes quimioprotetores e novas tecnologias para a aplicação desses antineoplásicos.

No final de 1990, ocorreu a disponibilidade comercial de alguns anticorpos monoclonais para o tratamento da várias neoplasias malignas, assim como a realização de pesquisas relevantes sobre o papel da angiogênese, que teve seu início em 1960. A angiogênese, formação de novos vasos sanguíneos, desempenha papel importante na manutenção dos tumores, por meio do envio de oxigênio e nutrientes fundamentais e na formação de tumores metastáticos. A identificação de fatores angiogênicos, como o VEGF, o fator de crescimento fibroblástico básico, os inibidores da angiogênese e outros reguladores, está levando ao desenvolvimento de novos fármacos específicos para esses fatores e também para avaliar o papel deles na manutenção das células cancerosas e na prevenção da formação de metástases.[44]

Várias novas estratégias estão sendo consideradas em estudos clínicos, aplicando novas entidades de fármacos aos alvos identificados recentemente. Os fármacos que estão sendo estudados incluem os fatores angiogênicos, os inibidores de metaloproteinases de matriz e os fármacos que afetam as vias de sinalização intracelular (p. ex., os inibidores da tirosina-quinase [TK]). Muitos fármacos desenvolvidos podem induzir a apoptose, tendo como alvo as quinases dependentes da ciclina e a inibição da família de enzimas que desempenha papel na progressão do ciclo celular. O desafio desses estudos clínicos é identificar os agentes específicos para a evolução da célula cancerígena e determinar o papel adequado desses agentes, em combinação com as terapias existentes, para o aumento da resposta ao tratamento do câncer e minimizar seus efeitos adversos.

PRINCÍPIOS DA QUIMIOTERAPIA DO CÂNCER

A finalidade da quimioterapia é erradicar cada célula tumoral viável sem prejudicar significativamente o tecido normal do hospedeiro. Atingir esse objetivo requer que o tumor seja inerentemente sensível aos agentes quimioterápicos, que os locais dos receptores tumorais sejam expostos em concentrações adequadas ao fármaco ativo por períodos suficientes, e que as células do hospedeiro sejam resistentes aos efeitos dos fármacos quimioterápicos. Os agentes quimioterápicos clássicos não agem somente nas células tumorais específicas, mas destroem todas as células ativas que estão sendo submetidas à divisão celular. Além de destruir as células anômalas ou malignas, também são afetadas as células normais do trato gastrintestinal, da medula óssea, dos folículos pilosos e de outros tecidos.

Os fármacos quimioterápicos destroem ou alteram as células tumorais suscetíveis por meio do bloqueio de uma via metabólica ou bioquímica sensível ao fármaco. Alguns, como os antimetabólitos específicos da fase do ciclo celular, atuam pela inibição da síntese de DNA e são mais eficazes contra as células em divisão rápida. Outros, incluindo os agentes alquilantes, agem interferindo na função dos ácidos nucleicos e na produção de proteína durante todo o ciclo de divisão celular e são eficazes contra as células em proliferação e em repouso (Figs. 42-1 e 42-2). Todos os fármacos quimioterápicos são extremamente citotóxicos e apresentam estreita margem de segurança. Considerando o conhecimento sobre a biologia do tumor, o estado fisiológico do paciente e as características farmacológicas dos agentes, os princípios que regem a aplicação útil da quimioterapia do câncer são os seguintes:

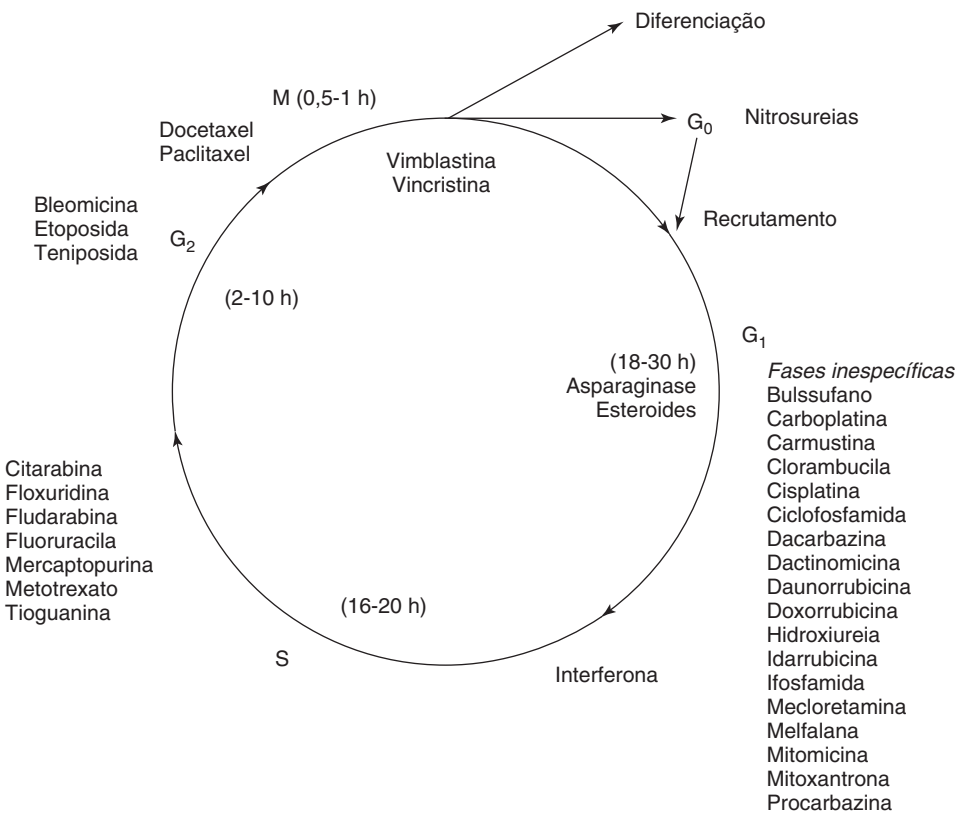


FIGURA **42-1** Locais de atividade antineoplásica no ciclo celular. G_0, fase de repouso; G_1, período antes da síntese do DNA, durante o qual são sintetizadas as enzimas necessárias para a síntese do DNA; G_2, período de síntese do RNA e de proteínas especializadas, assim como a produção do aparelho do fuso mitótico; *M*, mitose, S, síntese do DNA, durante a qual o DNA é replicado.

1. O tumor deve ser suscetível aos fármacos selecionados para o tratamento. Nem todos os tumores são sensíveis aos mesmos agentes.
2. Os fármacos ou métodos de administração não devem apresentar toxicidade local ou sistêmica intolerável, que impediria o término de um ciclo adequado de tratamento.
3. Os fármacos e os métodos de administração devem ser calculados para maximizar o contato com as células tumorais, e esses agentes devem estar presentes em concentrações suficientes durante os períodos críticos do ciclo metabólico celular.
4. A quimioterapia do câncer é mais eficaz quando a massa tumoral é menor quando comparada a uma quantidade elevada de células tumorais. Em tumores com massa celular menor, há maior fração da população de células tumorais que está sofrendo divisão ativa e o suprimento sanguíneo é mais abundante, permitindo, assim, maior sensibilidade e alcance dos fármacos. A remoção por cirurgia ou irradiação reduz o número de células tumorais e pode induzir as populações celulares em repouso a entrar em divisão celular ativa, aumentando a fração de crescimento do tumor.
5. Os fármacos contra o câncer destroem as células de acordo com a cinética de primeira ordem. Mesmo um fármaco capaz de destruir 99,99% de células tumorais, deixaria um número significativo de células tumorais intactas, se a quantidade inicial fosse grande. Como a sobrevivência de poucas ou, talvez, até mesmo de uma única célula maligna pode resultar em novo crescimento tumoral, a quimioterapia geralmente é administrada em ciclos, para maximizar a redução das células tumorais. O intervalo ideal entre os ciclos é determinado pelo tempo necessário para permitir a recuperação suficiente da medula óssea, sem que ocorra novo crescimento significativo do tumor.
6. A administração de combinações de fármacos antineoplásicos emprega os diferentes mecanismos de ação. Ao utilizar agentes que atuam em diferentes fases do ciclo celular, efeitos sinérgicos e aumento dos efeitos antitumorais associados podem ser obtidos sem que haja aumento concomitante dos efeitos adversos. A quimioterapia de combinação pode prevenir ou adiar o desenvolvimento de cepas resistentes.
7. As células cancerosas podem desenvolver resistência a um fármaco anteriormente eficaz, o que o torna ineficaz. Essa resistência tem sido atribuída a várias causas, incluindo diminuição da penetração do fármaco resultante da redução do suprimento sanguíneo do tumor, mutações provocadas pelos fármacos, alterações enzimáticas e resistência adquirida pela seleção natural de células tumorais insensíveis aos fármacos. O potencial terapêutico dos fármacos antineoplásicos pode ser aumentado por meio de mecanismos de defesa antitumorais ativos no hospedeiro. A imunoterapia administrada com a quimioterapia, concomitantemente ou sequencialmente, pode potenciar o efeito antineoplásico dos fármacos.

FÁRMACOS QUIMIOTERÁPICOS

Agentes Alquilantes Antineoplásicos

Os agentes alquilantes (Tabela 42-1) são compostos por seis classes químicas principais: (1) as mostardas nitrogenadas (clorambucila, ciclofosfamida, estramustina, mecloretamina, ifosfamida e melfalana), (2) os alquilssulfonatos (bussufano), (3) as etileniminas (tiotepa), (4) as triazinas (dacarbazina), (5) as tetrazinas (temozolomida) e (6) as nitrosureias (carmustina, lomustina e estreptozocina). Eles compartilham a característica química comum de formar radicais alquílicos, que estabelecem ligações covalentes com porções nucleofílicas, como o fosfato, os grupos

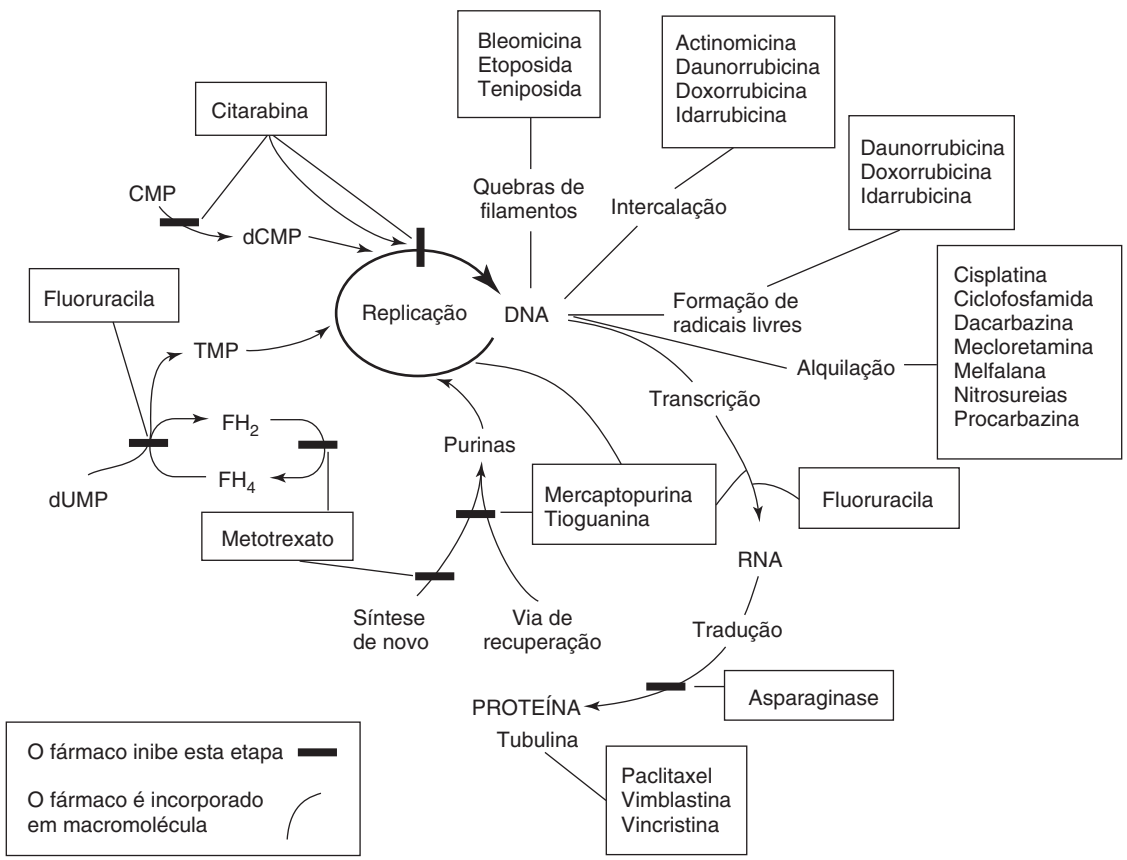


FIGURA **42-2** Locais potenciais de inibição e incorporação dos agentes antineoplásicos nas vias de biossíntese dos ácidos nucleicos e das proteínas. *CMP*, monofosfato de citosina; *dCMP*, monofosfato de desoxicitosina; *dUMP*, monofosfato de desoxiuridina; FH_2, diidrofolato; FH_4, tetra-hidrofolato; *TMP*, monofosfato de timidina.

TABELA **42-1**

Classificação dos Antineoplásicos e Fármacos Associados

CLASSE OU TIPO DO AGENTE	NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	EFEITOS ADVERSOS*	ESTOMATITES†	APLICAÇÃO CLÍNICA
Agentes Alquilantes					
Mostardas nitrogenadas	Clorambucila	Leukeran	*Mielossupressão,‡* fibrose pulmonar, dermatotoxicidade, hepatoxicidade	0	Leucemia linfoide crônica, doença de Hodgkin, linfossarcoma, câncer de ovário, seminoma
	Ciclofosfamida	Cytoxan	Imunossupressão, *mielossupressão*, dermatotoxicidade, cistite hemorrágica, *enterotoxicidade GI*, hepatotoxicidade, alopecia, SIADH	+	Doença de Hodgkin, linfoma, leucemia, mielomas múltipos, sarcomas, carcinomas de mama, ovário, pulmão, próstata e testículo
	Estramustina	Emycit	*Mielossupressão*, toxicidade cardiovascular, enterotoxicidade GI, ginecomastia	+	Câncer de próstata
	Ifosfamida	Ifex	*Mielossupressão*, náuseas e vômitos, *cistite hemorrágica*, letargia, confusão	+	Carcinoma testicular, sarcoma, carcinoma de ovário
	Mecloretamina	Mustargen	*Mielossupressão, náuseas e vômitos*, necrose tecidual, alopecia, neurotoxicidade	0	Doença de Hodgkin, linfoma, micose fungoide
	Bendamustina	Treanda	*Mielossupressão, náuseas e vômitos, reação de hipersensibilidade*, febre	0	Leucemia linfoide crônica
	Melfalana	Alkaren	*Mielossupressão*, enterotoxicidade GI, fibrose pulmonar, dermatotoxicidade, teratogenicidade, SIADH	0	Mieloma múltiplo, carcinoma de ovário
Alquilsulfonatos	Bussulfano	Myleran	*Mielossupressão, náusea e vômitos, fibrose pulmonar*, dermatotoxicidade, formação de catarata, ginecomastia	0	Leucemia mieloide crônica, policitemia vera
Derivado da etilenimina	Tiotepa	Thioplex	*Mielossupressão*, infertilidade, dermatotoxicidade, náuseas e vômitos	0	Carcinoma de mama, ovário e bexiga; rabdomiossarcoma,
Derivado do triazeno	Dacarbazina	DTIC	*Náuseas e vômitos*, febre, *mielossupressão*, alopecia, hepatotoxicidade, dermatotoxicidade	0	Melanoma, doença de Hodgkin, sarcoma
Derivado de tetrazina	Temozolamida	Temodar	*Mielossupressão, enterotoxicidade GI*	+	Tumor cerebral, melanoma
Nitrosureias	Carmustina	BiCNU	*Mielossupressão, enterotoxicidade GI*, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, fibrose pulmonar	0	Doença de Hodgkin tumor cerebral, linfoma, melanoma, mieloma múltiplo

*Mielossupressão inclui a supressão dos elementos formadores das células sanguíneas, resultando em leucopenia, trombocitopenia e anemia. Enterotoxicidade GI inclui náuseas, vômitos, diarreia e lesão da mucosa. Dermatotoxicidade inclui toxicidade cutânea, como pigmentação, erupções cutâneas, eritema e esfoliação. Neurotoxicidade inclui neuropatia periférica, dor, parestesias, alterações sensoriais, diminuição na atividade motora e sensorial e íleo paralítico. Hepatotoxicidade inclui disfunção hepática, como hepatite induzida por fármacos, elevação transitória das transaminases, estase biliar, colangite e doença oclusiva portal. Cardiotoxicidade inclui os danos do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. Nefrotoxicidade pode ocorrer na forma de insuficiência renal ou necrose tubular aguda.

†Estomatite: 0, rara, + ocasional; + +, frequente ou comum.

‡O tipo *itálico* indica uma toxicidade frequente ou dose limitante.

SNC, sistema nervoso central; *GI*, gastrintestinal; *SIADH*, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Continua

TABELA **42-1**

Classificação dos Antineoplásicos e Fármacos Associados — cont.

CLASSE OU TIPO DO AGENTE	NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	EFEITOS ADVERSOS*	ESTOMATITES†	APLICAÇÃO CLÍNICA
	Lomustina	CeeNU	*Mielossupressão*, enterotoxicidade GI, hepatotoxicidade, nefrotoxicidade, fibrose pulmonar	0	Doença de Hodgkin, tumor cerebral e pulmonar, mieloma múltiplo e melanoma
	Estreptozocina	Zanosar	*Náusea e vômitos, nefrotoxicidade*, hipoglicemia, hepatotoxicidade, febre, mielossupressão	0	Carcinoma de células das ilhotas do pâncreas
Antimetabólitos					
Análogo do ácido fólico	Metotrexato	Trexal	*Mielossupressão*, *mucosite*, náuseas e vômitos, fibrose pulmonar, nefrotoxicidade, neurotoxicidade	++	Coriocarcinoma, carcinomas de cabeça e pescoço, mama e pulmão; leucemia linfoide, sarcoma, tumores trofoblásticos, tumores do testículo e bexiga; psoríase
	Pemetrexede dissódico	Alimta	*Mielossupressão, eritema, náuseas e vômitos*, neuropatias e mialgias, estomatite, faringite	++	Mesotelioma pleural maligno, câncer de pulmão não pequenas células
Análogos da purina	Mercaptopurina	Purinethol	*Mielossupressão*, náuseas e vômitos, hepatotoxicidade, imunossupressão	++	Leucemia aguda, leucemia mieloide crônica
	Tioguanina	Tabloid	*Mielossupressão*, hepatotoxicidade, náuseas e vômitos	++	Leucemia aguda, leucemia mieloide crônica
	Fludarabina	Fludara	*Mielossupressão*, náuseas e vômitos, alopecia	++	Leucemia linfoide crônica
	Clofarabina	Clolar	*Mielossupressão*, náuseas e vômitos, hepatotoxicidade, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, cardiotoxicidade	0	Leucemia linfoide aguda
	Nelarabina	Arranon	*Mielossupressão, náuseas e vômitos*, tosse, dispneia, toxicidade neurológica, leucoencefalopatia multifocal progressiva	0	Leucemia linfoblástica aguda de células T e linfoma
	Pentostatina (2´-desoxicoformicina)	Nipent	*Nefrotoxicidade, depressão do SNC*, náuseas e vômitos	0	Leucemia de células pilosas
	Cladribina (2-CdA, 2-Clorodeoxiadenosina)	Leustatin	*Mielossupressão*	0	Leucemia de células pilosas
Análogos da pirimidina	Citarabina	Cytosar- U	*Mielossupressão*, náuseas e vômitos, hepatotoxicidade, dermatotoxicidade, SNC, conjuntivite	++	Leucemia aguda, linfoma, leucemia mieloide crônica
	Capecitabina	Xeloda	*Enterotoxicidade GI, mielossupressão*, dermatotoxicidade, neurotoxicidade, hepatotoxicidade	++	Câncer colorretal, câncer de mama metastático

*Mielossupressão inclui a supressão dos elementos formadores das células sanguíneas, resultando em leucopenia, trombocitopenia e anemia. Enterotoxicidade GI inclui náuseas, vômitos, diarreia e lesão da mucosa. Dermatotoxicidade inclui toxicidade cutânea, como pigmentação, erupções cutâneas, eritema e esfoliação. Neurotoxicidade inclui neuropatia periférica, dor, parestesias, alterações sensoriais, diminuição na atividade motora e sensorial e íleo paralítico. Hepatotoxicidade inclui disfunção hepática, como hepatite induzida por fármacos, elevação transitória das transaminases, estase biliar, colangite e doença oclusiva portal. Cardiotoxicidade inclui os danos do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. Nefrotoxicidade pode ocorrer na forma de insuficiência renal ou necrose tubular aguda.

†Estomatite: 0, rara, + ocasional; + +, frequente ou comum.

‡O tipo *itálico* indica uma toxicidade frequente ou dose limitante.

SNC, sistema nervoso central; *GI*, gastrintestinal; *SIADH*, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

TABELA **42-1**

Classificação dos Antineoplásicos e Fármacos Associados — cont.

CLASSE OU TIPO DO AGENTE	NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	EFEITOS ADVERSOS*	ESTOMATITES†	APLICAÇÃO CLÍNICA
	Fluoruracila	Adrucil	*Enterotoxicidade GI*, mielossupressão, dermatotoxicidade, neurotoxicidade	++	Adenocarcinoma GI, carcinomas de pulmão, mama, ovário, próstata, cólon, e de cabeça e pescoço
	Floxuridina	FUDR	*Enterotoxicidade GI*, mielossupressão, dermatotoxicidade, hepatoxicidade, neurotoxicidade	++	Metástase hepática de adenocarcinoma GI, carcinoma de cabeça e pescoço
	Gencitabina	Gemzar	*Mielossupressão*, febre, sintomas gripais	0	Adenocarcinoma do pâncreas
Alcaloides da Vinca					
	Vincristina	Oncovin	*Neurotoxicidade*, SIADH, dermatotoxicidade, enterotoxicidade GI, alopecia	+	Doença de Hodgkin, leucemia linfoide, leucemia mieloide crônica, tumor de Wilms, sarcoma, mieloma múltiplo, câncer de mama, cólon, pulmão e ovário
	Vimblastina	Velban	*Mielossupressão*, enterotoxicidade GI, neurotoxicidade, SIADH	+	Doença de Hodgkin, linfoma, câncer de mama, bexiga e testículo; sarcoma de Kaposi
	Vinorelbina	Navelbine	*Mielossupressão*, enterotoxicidade GI, neurotoxicidade	+	Carcinoma de pulmão de células não pequenas, carcinoma de mama
Antibióticos					
	Bleomicina	Blenoxane	*Toxicidade pulmonar*, enterotoxicidade GI, reações de pele, anafilaxia, febre	+	Câncer testicular, doença de Hodgkin, linfoma, sarcoma, carcinoma de células escamosas de cabeça e pescoço, tumores GI
	Dactinomicina (actinomicina D)	Cosmegen	*Mielossupressão*, enterotoxicidade GI, dermatotoxicidade, necrose tecidual	+	Tumor de Wilms, rabdomiossarcoma, sarcoma de Ewing, neuroblastoma, carcinoma testicular, osteossarcoma, coriocarcinoma

*Mielossupressão inclui a supressão dos elementos formadores das células sanguíneas, resultando em leucopenia, trombocitopenia e anemia. Enterotoxicidade GI inclui náuseas, vômitos, diarreia e lesão da mucosa. Dermatotoxicidade inclui toxicidade cutânea, como pigmentação, erupções cutâneas, eritema e esfoliação. Neurotoxicidade inclui neuropatia periférica, dor, parestesias, alterações sensoriais, diminuição na atividade motora e sensorial e íleo paralítico. Hepatotoxicidade inclui disfunção hepática, como hepatite induzida por fármacos, elevação transitória das transaminases, estase biliar, colangite e doença oclusiva portal. Cardiotoxicidade inclui os danos do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. Nefrotoxicidade pode ocorrer na forma de insuficiência renal ou necrose tubular aguda.

†Estomatite: 0, rara, + ocasional; + +, frequente ou comum.

‡O tipo *itálico* indica uma toxicidade frequente ou dose limitante.

SNC, sistema nervoso central; *GI*, gastrintestinal; *SIADH*, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Continua

TABELA **42-1**

Classificação dos Antineoplásicos e Fármacos Associados — cont.

CLASSE OU TIPO DO AGENTE	NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	EFEITOS ADVERSOS*	ESTOMATITES†	APLICAÇÃO CLÍNICA
	Daunorrubicina, daunorrubicina lipossomal	Cerubidine, DaunoXome	*Mielossupressão*, *cardiotoxicidade*, enterotoxicidade GI, alopecia, necrose tecidual, radiação, reação recidivante por radiação	+	Leucemia aguda
	Doxorrubicina, doxorrubicina lipossomal	Adriamycin, Doxil	*Mielossupressão, cardiotoxicidade*, enterotoxicidade GI, alopecia, *necrose tecidual*, radiação, reação recidivante por radiação	++	Leucemia aguda, sarcoma, doença de Hodgkin, neuroblastoma, câncer de bexiga, carcinomas de pulmão, do trato GI, endométrio, ovário, tireoide e mama; tumor de Wilms, mieloma múltiplo
	Epirrubicina	Ellence	*Mielossupressão*, *cardiotoxicidade*, enterotoxicidade GI, dermatotoxicidade	++	Câncer de mama
	Idarrubicina	Idamycin	*Mielossupressão*, alopecia, cardiotoxicidade, náuseas e vômitos	+	Leucemia aguda
	Mitomicina	Mutamycin	*Mielossupressão*, toxicidade pulmonar, alopecia, necrose tecidual, enterotoxicidade GI	+	Carcinoma de cabeça e pescoço, pulmão, trato GI, mama, cólon e bexiga
	Mitoxantrona	Novantrone	*Mielossupressão*, hepatotoxicidade, enterotoxicidade GI, cardiotoxicidade	+	Leucemia aguda, leucemia mieloide crônica, linfoma, câncer de ovário e mama
Agonistas e Antagonistas Hormonais					
Corticosteroides adrenais	Prednisona, prednisolona	Deltasone, Delta-Cortef	Úlcera péptica, hipocalcemia, hiperglicemia, psicose, osteoporose, infecção, retenção de líquidos	0	Doença de Hodgkin, leucemia linfoide, mieloma múltiplo, hipercalcemia
Androgênios	Fluoximesterona, testolactona	Halotestin, Teslac	Masculinização, edema, alopecia, acne, hiopercalcemia	0	Câncer de mama metastático
Estrogênios	Clorotrianiseno, dietilestilbestrol, etinil estradiol	TACE, stilphostrol, Estinyl	Ginecomastia, hipersensibilidade das mamas, edema, depressão	0	Carcinoma de mama pós-menopáusico, carcinoma de próstata
Progestinas	Hidroxiprogesterona, medroxiprogesterona, megestrol	Delalutin, Depo-Provera, Megace	Edema, alopecia, hirsutismo, toxicidade geniturinária, neurotoxicidade	0	Carcinoma endometrial metastático, carcinoma renal e de mama
Supressor da suprarrenal	Aminoglutetimida	Cytadren	Hipotensão, febre, mielossupressão, neurotoxicidade, masculinização	0	Carcinoma de córtex adrenal e mama, síndrome de Cushing

*Mielossupressão inclui a supressão dos elementos formadores das células sanguíneas, resultando em leucopenia, trombocitopenia e anemia. Enterotoxicidade GI inclui náuseas, vômitos, diarreia e lesão da mucosa. Dermatotoxicidade inclui toxicidade cutânea, como pigmentação, erupções cutâneas, eritema e esfoliação. Neurotoxicidade inclui neuropatia periférica, dor, parestesias, alterações sensoriais, diminuição na atividade motora e sensorial e íleo paralítico. Hepatotoxicidade inclui disfunção hepática, como hepatite induzida por fármacos, elevação transitória das transaminases, estase biliar, colangite e doença oclusiva portal. Cardiotoxicidade inclui os danos do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. Nefrotoxicidade pode ocorrer na forma de insuficiência renal ou necrose tubular aguda.

†Estomatite: 0, rara, + ocasional; + +, frequente ou comum.

‡O tipo *itálico* indica uma toxicidade frequente ou dose limitante.

SNC, sistema nervoso central; *GI*, gastrintestinal; *SIADH*, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

TABELA **42-1**

Classificação dos Antineoplásicos e Fármacos Associados — cont.

CLASSE OU TIPO DO AGENTE	NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	EFEITOS ADVERSOS*	ESTOMATITES†	APLICAÇÃO CLÍNICA
Inibidores da aromatase	Anastrazole, exemestane, letrozole	Arimidex, Aromasin, Femara	Náuseas e vômitos, afrontamentos, enterotoxicidade GI, hepatotoxicidade, hipertensão	0	Câncer de mama avançado
Análogo do hormônio de liberação das gonadotropinas (agonista-antagonista)	Gosserrelina, leuprolida	Zoladex, Lupron	Ruborização, dilatação tumoral, impotência, amenorreia, sangramento vaginal	0	Carcinoma de próstata e mama
Antiestrogênios	Tamoxifeno, toremifeno	Nolvadex, Fareston	Enterotoxicidade GI, afrontamentos, dilatação tumoral, corrimento vaginal, toxicidade ocular	0	Carcinoma de mama pós-menopáusico, melanoma metastático
	Raloxifeno	Evista	Ruborização, enterotoxicidade GI	0	Câncer de mama, osteoporose
Antiandrogênios	Bicalutamida	Casodex	Ginecomastia, náuseas, afrontamentos	0	Carcinoma de próstata
	Flutamida, nilutamida	Eulexin, Nilandron	Ginecomastia, náuseas	0	Carcinoma de próstata
Classes Diversas					
Enzima	L-asparaginase, PEG-L-Asparaginase	Elspar, Oncaspar	Hipersensibilidade aguda, reações, febre, hepatotoxidade, defeitos na coagulação, enterotoxicidade GI	0	Leucemia linfoide aguda
Complexo de platina	Cisplatina	Platinol	*Neurotoxicidade*, ototoxicidade, *náuseas e vômitos*, enterotoxicidade neurotoxicidade GI, reações alérgicas aguda	0	Carcinoma de testículo, próstata, colo, ovário, endométrio, pulmão, bexiga e cabeça e pescoço; sarcoma, neuroblastoma
	Carboplastina	Paraplatin	*Mielossupressão*, enterotoxicidade GI, neurotoxicidade	0	Carcinoma de testículo e ovário, câncer de cabeça e pescoço, câncer de pulmão
	Oxiliplatina	Eloxatin	*Disestesia faringolaríngea*, *parestesia*, neuropatia periférica, diarreia, mielossupressão	0	Câncer colorretal
Outros Fármacos					
	Altretamina	Hexalen	*Enterotoxicidade GI*, neurotoxicidade, mielossupressão	0	Câncer de ovário
	Trióxido de arsênio	Trisenox	*Enterotoxicidade GI*, *dermatoxicidade*, cardiotoxicidade, leucocitose, síndrome do ácido retinoico	0	Leucemia promieloide aguda

*Mielossupressão inclui a supressão dos elementos formadores das células sanguíneas, resultando em leucopenia, trombocitopenia e anemia. Enterotoxicidade GI inclui náuseas, vômitos, diarreia e lesão da mucosa. Dermatotoxicidade inclui toxicidade cutânea, como pigmentação, erupções cutâneas, eritema e esfoliação. Neurotoxicidade inclui neuropatia periférica, dor, parestesias, alterações sensoriais, diminuição na atividade motora e sensorial e íleo paralítico. Hepatotoxicidade inclui disfunção hepática, como hepatite induzida por fármacos, elevação transitória das transaminases, estase biliar, colangite e doença oclusiva portal. Cardiotoxicidade inclui os danos do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. Nefrotoxicidade pode ocorrer na forma de insuficiência renal ou necrose tubular aguda.

†Estomatite: 0, rara, + ocasional; + +, frequente ou comum.

‡O tipo *itálico* indica uma toxicidade frequente ou dose limitante.

SNC, sistema nervoso central; *GI*, gastrintestinal; *SIADH*, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Continua

TABELA **42-1**

Classificação dos Antineoplásicos e Fármacos Associados — cont.

CLASSE OU TIPO DO AGENTE	NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	EFEITOS ADVERSOS*	ESTOMATITES†	APLICAÇÃO CLÍNICA
	Bexaroteno	Targretin	Eritema, dores de cabeça, hipotireoidismo, fotossensibilidade, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia	0	Linfoma cutâneo de células T
	BCG intravesical	TheraCys	Cistite, sintomas gripais, infecções	0	Câncer vesical superficial
	Hidroxiureia	Hydrea	Mielossupressão, alopecia, enterotoxicidade GI, distúrbios neurológicos raros	+	Leucemia mieloide crônica, anemia falciforme, policitemia vera
	Mitotano	Lisodren	Enterotoxicidade GI, neurotoxicidade, hematúria, cistite, dermatotoxicidade, insuficiência adrenal	0	Carcinoma do córtex adrenal
	Porfimer	Photofrin	Fotossensibilidade, enterotoxicidade GI, cardiopatia, anemia, febre	0	Câncer endobronquial, câncer esofágico
	Procarbazina	Matulane	Enterotoxicidade GI, mielossupressão, depressão do SNC, reação ao dissulfiram	+	Doença de Hodgkin, linfoma, mieloma múltiplo
	Talidomida	Thalomid	*Neurotoxicidade, dermatoxicidade*, febre, enterotoxicidade GI, dor dentária, boca seca, descoloração da língua, alterações no paladar	0/+	Melanoma, mielomas múltiplos, carcinoma de células renais, eritema nodoso hansênico
	Lenalidomida	Revlimid	*Neuropatia, sonolência*, constipação, mielossupressão	0	Mieloma múltiplo, síndrome mielodisplásica,
	Tretinoína	Vesanoid	Dores de cabeça, xerose, queilite, teratogenicidade, artralgia, mialgia, leucocitose, síndrome do ácido retinoico	0	Leucemia promieloide aguda
Produtos Naturais					
	Paclitaxel	Taxol	*Mielossupressão*, alopecia, reação de hipersensibilidade, neuropatia, bradicardia	0	Carcinomas metastáticos de mama e ovário
	Docetaxel	Taxotere	*Mielossupressão*, reação de hipersensibilidade, toxicidade neurológica, retenção de líquidos	0	Carcinoma de mama avançado
	Ixabepilona	Ixempra	*Mielossupressão, neuropatia periférica*, mucosite, diarreia	+	Câncer de mama
	Etoposida	VePesid	*Mielossupressão*, náuseas e vômitos, reação de hipersensibilidade	0	Carcinoma de testículos e pulmão, doença de Hodgkin, linfoma, câncer de pulmão, sarcoma

*Mielossupressão inclui a supressão dos elementos formadores das células sanguíneas, resultando em leucopenia, trombocitopenia e anemia. Enterotoxicidade GI inclui náuseas, vômitos, diarreia e lesão da mucosa. Dermatotoxicidade inclui toxicidade cutânea, como pigmentação, erupções cutâneas, eritema e esfoliação. Neurotoxicidade inclui neuropatia periférica, dor, parestesias, alterações sensoriais, diminuição na atividade motora e sensorial e íleo paralítico. Hepatotoxicidade inclui disfunção hepática, como hepatite induzida por fármacos, elevação transitória das transaminases, estase biliar, colangite e doença oclusiva portal. Cardiotoxicidade inclui os danos do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. Nefrotoxicidade pode ocorrer na forma de insuficiência renal ou necrose tubular aguda.

†Estomatite: 0, rara, + ocasional; + +, frequente ou comum.

‡O tipo *itálico* indica uma toxicidade frequente ou dose limitante.

SNC, sistema nervoso central; *GI*, gastrintestinal; *SIADH*, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

TABELA **42-1**

Classificação dos Antineoplásicos e Fármacos Associados — cont.

CLASSE OU TIPO DO AGENTE	NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	EFEITOS ADVERSOS*	ESTOMATITES†	APLICAÇÃO CLÍNICA
	Teniposida	Vumon	*Mielossupressão*, alopecia, neuropatia, náuseas e vômitos	0	Leucemia linfoide aguda, linfoma, carcinoma de pulmão e mama
	Irinotecano	Camptosar	*Diarreia, mielossupressão*, náuseas e vômitos	0	Carcinoma metastático de cólon e reto
	Topotecano	Hycamtin	*Mielossupressão*, náuseas e vômitos, sintomas gripais	0	Carcinoma metastático de ovário
Agentes de Desmetilação do DNA					
	Azacitidina	Vidaza	*Mielossupressão*, náuseas e vômitos, diarreia e mucosite	+	Síndrome mielodisplásica
	Decitabina	Dacogen	*Mielossupressão*, náuseas e vômitos, eritema, dores de cabeça, edema, hiperglicema, hipocalemia, hipomagnesemia	0	Síndrome mielodisplásica
Modificadores da Resposta Biológica					
	Interferona alfa-2a, interferona alfa-2b, interferona alfa-n3	Roferon-A, Intron-A, Alferon-N	*Febre*, mialgia, enterotoxicidade GI, neurotoxicidade, mielossupressão	0	Leucemia de células pilosas, leucemia mieloide crônica, sarcoma de Kaposi, hepatite crônica
	Aldesleucina (IL-2)	Proleukin	*Febre*, retenção de líquidos, hipotensão, angústia respiratória, síndrome de vazamento capilar, nefrotoxicidade, eritema	0	Carcinoma de células renais metastático
	Levamisol	Ergamisol	Sintomas gripais, náuseas e vômitos	0	Em combinação com fluoruracila para o câncer colorretal
Agentes Protetores					
	Amifostina	Ethyol	*Hipotensão*, náuseas e vômitos	0	Administrado antes da cisplastina para reduzir a incidência de nefrotoxicidade e antes da radioterapia do câncer de cabeça e pescoço para reduzir a xerostomia
	Dexrazoxana	Zinecard	Anormalidades nos testes de função hepática e renal, mielossupressão adicional	0	Em combinação com a terapia com doxorrubina em carcinoma de mama para reduzir a incidência de cardiomiopatias

*Mielossupressão inclui a supressão dos elementos formadores das células sanguíneas, resultando em leucopenia, trombocitopenia e anemia. Enterotoxicidade GI inclui náuseas, vômitos, diarreia e lesão da mucosa. Dermatotoxicidade inclui toxicidade cutânea, como pigmentação, erupções cutâneas, eritema e esfoliação. Neurotoxicidade inclui neuropatia periférica, dor, parestesias, alterações sensoriais, diminuição na atividade motora e sensorial e íleo paralítico. Hepatotoxicidade inclui disfunção hepática, como hepatite induzida por fármacos, elevação transitória das transaminases, estase biliar, colangite e doença oclusiva portal. Cardiotoxicidade inclui os danos do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. Nefrotoxicidade pode ocorrer na forma de insuficiência renal ou necrose tubular aguda.

†Estomatite: 0, rara, + ocasional; + +, frequente ou comum.

‡O tipo *itálico* indica uma toxicidade frequente ou dose limitante.

SNC, sistema nervoso central; *GI*, gastrintestinal; *SIADH*, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

Continua

TABELA **42-1**

Classificação dos Antineoplásicos e Fármacos Associados — cont.

CLASSE OU TIPO DO AGENTE	NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	EFEITOS ADVERSOS*	ESTOMATITES†	APLICAÇÃO CLÍNICA
	Filgrastima e sargramostima	Neupogen, Leukine	Febre, mialgia, dores ósseas e efusão pericárdica	0	Prevenção da neutropenia induzida por quimioterapia, aumento na contagem de neutrófilos e prevenção de infecção
	Leucovorina	Wellcovorin	Hipocalcemia	0	Metrotexato de resgate, utilizado com fluoruracila para aumentar a atividade dos agentes quimioterápicos
	Oprelvecina	Neumega	Edema, dispneia, tonturas, fadiga, artralgia, mialgia, palpitações	0	Prevenção de trombocitopenia induzida pela quimiterapia
	Palifermina	Kepivanc	Eritema cutâneo, espessamento da língua	0	Prevenção e redução da mucosite após altas doses de quimioterapia
	Mesna	Mesnex	Náuseas e vômitos	0	Em combinação com a ifosfamida ou ciclofosfamida para prevenção da cistite hemorrágica

*Mielossupressão inclui a supressão dos elementos formadores das células sanguíneas, resultando em leucopenia, trombocitopenia e anemia. Enterotoxicidade GI inclui náuseas, vômitos, diarreia e lesão da mucosa. Dermatotoxicidade inclui toxicidade cutânea, como pigmentação, erupções cutâneas, eritema e esfoliação. Neurotoxicidade inclui neuropatia periférica, dor, parestesias, alterações sensoriais, diminuição na atividade motora e sensorial e íleo paralítico. Hepatotoxicidade inclui disfunção hepática, como hepatite induzida por fármacos, elevação transitória das transaminases, estase biliar, colangite e doença oclusiva portal. Cardiotoxicidade inclui os danos do miocárdio, insuficiência cardíaca congestiva e arritmias. Nefrotoxicidade pode ocorrer na forma de insuficiência renal ou necrose tubular aguda.

†Estomatite: 0, rara, + ocasional; + +, frequente ou comum.

‡O tipo *itálico* indica uma toxicidade frequente ou dose limitante.

SNC, sistema nervoso central; *GI*, gastrintestinal; *SIADH*, síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético.

sulfidrila, hidroxila, carboxila, amino e imidazólico. Essa formação de radicais lhes permite reagir com compostos orgânicos, como DNA, RNA e proteínas essenciais para o metabolismo celular e a síntese proteica. Ligando-se a esses grupamentos, eles também impedem a divisão celular por meio da ligação cruzada dos filamentos de DNA.

Os agentes alquilantes não são específicos do ciclo celular, embora exerçam ação mais destrutiva nos tecidos em proliferação rápida e pareçam causar a morte celular apenas quando a célula tenta realizar sua divisão. Como produzem alterações irreversíveis na molécula de DNA, os agentes alquilantes são mutagênicos, teratogênicos e carcinogênicos, além de serem oncolíticos. Os agentes alquilantes também são radiomiméticos, pois produzem danos morfológicos em células similares àqueles causados por lesão radiativa. Como a maioria desses agentes é mielossupressora, a imunossupressão e a suscetibilidade à infecção são efeitos comuns. Eles variam muito quanto à lipossolubilidade, ao transporte de membrana e às propriedades farmacocinéticas, diferindo, assim, na sua utilização clínica. As estruturas moleculares dos agentes alquilantes representativos são mostradas na Figura 42-3 e os efeitos adversos e as aplicações clínicas estão resumidos na Tabela 42-1.

Mostardas nitrogenadas

Mecloretamina. Foi a primeira mostarda nitrogenada introduzida na prática clínica e a progenitora dos agentes antineoplásicos alquilantes. É, ainda, utilizada sistematicamente no tratamento da doença de Hodgkin, em combinação com a vincristina, a procarbazina e a prednisona e, topicamente, para o tratamento da micose fungoide. O fármaco é um vesicante que produz grave necrose tecidual local, a menos que seja administrado por meio de infusão intravenosa. Esse efeito irritante é utilizado para controlar os derrames pleurais intratáveis causados por neoplasias malignas intrapleurais. Nesses casos, o fármaco é administrado por meio de injeção intracavitária. Em geral, a mecloretamina é administrada por via intravenosa, sendo altamente reativa e com estabilidade e meia-vida biológica curtas. Os efeitos adversos agudos da mostarda nitrogenada consistem em náuseas e vômitos, que começam normalmente após 30 minutos da injeção e persistem por até oito horas.

Hidrocloreto de bendamustina. O hidrocloreto de bendamustina é derivado da mecloretamina bifuncional com atividade de antimetabólitos alquilantes e de purinas, e administrado por via intravenosa. Este agente bifuncional pode apresentar a vantagem de

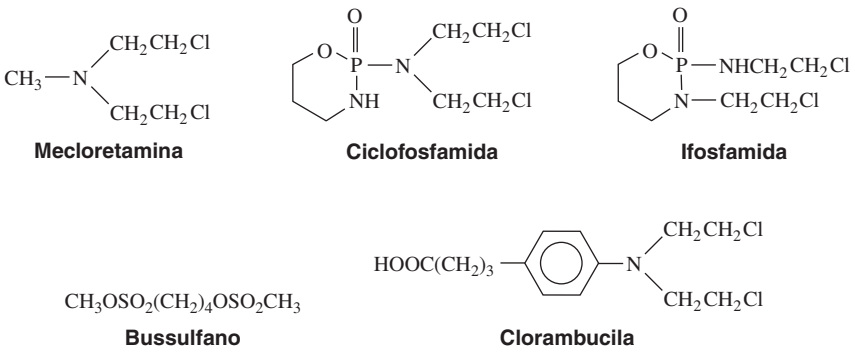


FIGURA **42-3** Fórmulas estruturais dos agentes alquilantes representativos.

superar a resistência cruzada com outros agentes alquilantes. A bendamustina tem sido estudada em combinação com o rituximabe no tratamento de pacientes com linfoma de células do manto ou indolente e tem mostrado atividade significativa.[59] Ele foi aprovado, recentemente, para o tratamento da leucemia linfoide crônica e continua sendo estudado em muitos outros tipos de tumores, incluindo o câncer de mama e os sarcomas. Os efeitos adversos mais comuns (que ocorrem em 15% a 20% dos casos) incluem neutropenia, trombocitopenia, anemia, febre, náuseas e vômitos.

Clorambucila. É administrada por via oral na leucemia linfoide crônica, no linfoma não Hodgkin indolente, nos carcinomas de ovário e de mama, e no mieloma múltiplo. O fármaco é bem absorvido e rapidamente metabolizado, mas a sua via de eliminação é incerta. Em geral, a clorambucila é bem tolerada, com toxicidade gastrintestinal mínima nas doses habituais.

Ciclofosfamida. É uma mostarda cíclica que foi desenvolvida em consequência das tentativas para produzir um agente alquilante com maior seletividade para os tecidos neoplásicos que a mostarda nitrogenada original, a mecloretamina. A ciclofosfamida é um agente de amplo espectro, valioso na terapia de indução, manutenção e remissão para o linfoma não Hodgkin, para a leucemia e o câncer de próstata, de pulmão, de mama e de ovário. É também utilizada em doses elevadas como parte do esquema de condicionamento para os transplantes de medula óssea. A ciclofosfamida apresenta, ainda, excelentes propriedades imunossupressoras, sendo útil na artrite reumatoide grave, na rejeição de aloenxertos e em outras alterações imunológicas. O fármaco pode ser administrado por via oral ou intravenosa, sendo metabolizado pelo fígado em compostos ativos de mostarda fosforamida e acroleína. A acroleína é tóxica para a bexiga, produzindo cistite hemorrágica e disúria que podem ser minimizadas por meio de hidratação vigorosa e frequente esvaziamento da bexiga. A ciclofosfamida causa intensa mielossupressão, que se manifesta principalmente na forma de leucopenia.

Ifosfamida. É uma mostarda nitrogenada que somente difere da ciclofosfamida na localização de uma porção cloroetila. Este fármaco, administrado por via intravenosa, também é um pró-fármaco que deve ser metabolizado pelo sistema hepático do citocromo P450 (CYP) aos agentes alquilantes e mostarda ifosfamida ativos e outros metabólitos tóxicos (a acroleína e o ácido cloroacético). A ifosfamida apresenta amplo espectro de atividade antineoplásica. Embora tenha efeitos tóxicos significativos, sua toxicidade dose-limitante é a cistite hemorrágica. A alta incidência dessa toxicidade requer proteção urológica com hidratação adequada, esvaziamento vesical frequente e uso simultâneo de mesna, um agente uroprotetor. A mesna contém um grupo sulfidrila livre que reage e inativa os metabólitos tóxicos.

Melfalana. É uma mostarda de fenilalanina, disponível por via oral, para o tratamento do mieloma múltiplo e de carcinomas de ovário e de mama. A melfalana é irregularmente absorvida pelo trato gastrintestinal, e seu uso em doses elevadas, por via intravenosa, está disponível para os esquemas de condicionamento para transplantes de medula óssea.

Alquilssulfonatos

Bussulfano. Historicamente, o bussufano foi utilizado quase exclusivamente no controle da leucemia mieloide crônica. Nos dias atuais, é empregado principalmente em doses elevadas, nos esquemas de condicionamento para transplantes de medula óssea. É uma mostarda de enxofre de ação lenta bem absorvida após administração oral, sendo rapidamente depurada do sangue e eliminada pela urina na forma de metabólitos inativos. Possui os efeitos de supressão da medula óssea semelhantes aos de outros fármacos antineoplásicos alquilantes; no entanto, seus efeitos mielossupressores podem ser muito mais prolongados.

Etileniminas

Tiotepa. A tiotepa (trietileno tiofosforamida) é um agente alquilante que tem apresentado resultados favoráveis no câncer de mama, de ovário, no linfoma e no rabdomiossarcoma. É clinicamente utilizada em doses padrões no tratamento do câncer vesical superficial, sendo diretamente instilada no lúmen da bexiga. Esse agente também tem sido utilizado no controle de derrames malignos, e doses elevadas são administradas no tratamento de câncer refratário e em transplantes de medula óssea. Após a administração por infusão intravenosa, a maior parte do fármaco é eliminada de forma inalterada na urina.

Triazinas

Dacarbazina. A dacarbazina (DTIC) é um congênere sintetizado artificialmente do precursor natural da purina, 5-aminoimidazol-4-carboxamida. Originalmente desenvolvida como antimetabólito, a DTIC sofre N-desmetilação no fígado, produzindo um derivado alquilante eficaz. Após a administração intravenosa, o fármaco é extensivamente metabolizado e eliminado pelos rins. Possui meia-vida de eliminação de aproximadamente cinco horas. O fármaco é mais eficaz no tratamento do melanoma maligno, dos sarcomas de tecidos moles e da doença de Hodgkin. Os efeitos adversos predominantes são as náuseas e os vômitos, com início nas primeiras horas e que podem persistir por vários dias. Raramente, foi verificada a ocorrência de lesão hepática fatal.

Tetrazinas

Temozolomida. É o primeiro derivado de imidazotetrazinona utilizado na prática clínica. Semelhante à DTIC (dacarbazina), a temozolomida é metabolizada em monometil 5-triazeno imidazol carboxamida (MTIC), que é finalmente convertida ao íon metildiazônio citotóxico. A temozolomida apresenta vantagens sobre a DTIC, já que pode ser administrada por via oral e não exige a conversão hepática em MTIC, pois a temozolomida é diretamente convertida a um metabólito ativo de pH fisiológico.[29] A temozolomida apresenta boa penetração tecidual, sendo capaz de atravessar a barreira hematoencefálica, permitindo, assim, sua utilização para tratar os tumores cerebrais, como o astrocitoma[69] e o glioblastoma multiforme, um agressivo tumor cerebral primário. Também tem sido utilizada no tratamento do melanoma maligno. Os principais efeitos tóxicos associados a esse

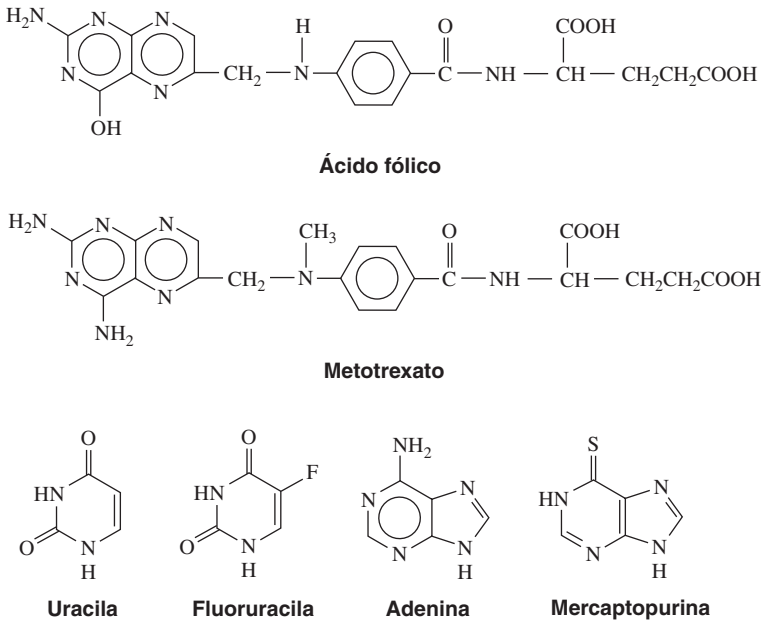


FIGURA **42-4** Relações estruturais entre os vários antimetabólitos e seus respectivos análogos.

agente alquilante são a mielossupressão, as náuseas, os vômitos, a cefaleia e a fadiga.

Nitrosureias

Carmustina e lomustina. Duas nitrosureias, a carmustina e a lomustina, decompõem-se no organismo, produzindo intermediários reativos que atuam como agentes alquilantes clássicos, causando quebras dos filamentos e ligações cruzadas no DNA. Além disso, produzem os isocianatos que inibem o reparo do DNA e a síntese do RNA. A carmustina é administrada por via intravenosa, enquanto a lomustina por via oral. Ambas são rapidamente metabolizadas e eliminadas lentamente pela urina. As nitrosureias são caracterizadas por serem lipofílicas e possuírem capacidade de atravessar a barreira hematencefálica. Essa propriedade é útil no tratamento de tumores cerebrais. Em geral, esses fármacos produzem depressão tardia da medula óssea, que se torna aparente no período de 3 a 6 semanas e persiste por 2 a 3 semanas. Outros efeitos adversos incluem náuseas e vômitos, que surgem, na maioria dos pacientes, entre duas a seis horas após sua administração.

Estreptozocina. A estreptozocina é um antibiótico natural com um mecanismo de ação semelhante ao das nitrosureias. Contudo, em contraste com a carmustina e a lomustina, a estreptozocina não atravessa facilmente a barreira hematencefálica ao mesmo tempo em que não é fortemente mielossupressora. A estreptozocina é peculiar em sua especial afinidade para as células das ilhotas do pâncreas. Esse fármaco é diabetogênico em animais e eficaz contra insulinomas metastáticos em seres humanos. A estreptozocina deve ser administrada por via intravenosa com prudência, visto que se trata de um agente vesicante. Trata-se, também, de um dos agentes mais emetogênicos, exigindo uma pré-medicação adequada com antieméticos. Há relatos de toxicidade renal e hepatotoxicidade potencialmente fatal.[67]

Agentes Antimetabólitos

Os antimetabólitos apresentam acentuada semelhança estrutural com o ácido fólico e as bases purínicas e pirimidínicas envolvidas na síntese do DNA, do RNA e de determinadas coenzimas (Fig. 42-4). Diferem no arranjo molecular do metabólito correspondente em um grau suficiente para atuarem como substratos alterados em reações bioquímicas, inibindo etapas de síntese ou incorporando-se em moléculas e interferindo na função ou replicação celular. De forma característica, os antimetabólitos exercem seus principais efeitos durante a fase S (síntese do DNA) do ciclo celular. Essa atividade interfere no crescimento das células em rápida proliferação em todo o organismo – medula óssea, células germinativas, folículos pilosos e revestimento do tubo digestivo. As manifestações orais constituem aspecto especialmente proeminente da toxicidade desses agentes. Existem três classes de antimetabólitos: os análogos do ácido fólico, os análogos da purina e os análogos da pirimidina.

Análogos do ácido fólico

O ácido fólico é uma vitamina essencial que é convertida em ácido tetra-hidrofólico metabolicamente ativo pela enzima diidrofolato redutase. O ácido tetra-hidrofólico participa da síntese das purinas, timidilato e, em última instância, da síntese de ácidos nucleicos por meio da transferência de uma unidade de um carbono para os nucleotídeos precursores.

Metotrexato

O metotrexato é o análogo 4-amino, 10-metil do ácido fólico e potente inibidor da diidrofolato redutase. Essa inibição resulta na diminuição da conversão da diidrofolato em tetra-hidrofolato e no comprometimento da síntese do ácido timidílico e do ácido inosínico. As deficiências desses ácidos retardam a síntese do DNA e do RNA. A síntese das proteínas também é inibida, já que os folatos reduzidos atuam como cofatores na conversão da glicina em serina e da homocisteína em metionina.

O metotrexato é imediatamente absorvido pelo trato gastrintestinal e eliminado essencialmente pela urina. Existe alguma reciclagem êntero-hepática do metotrexato, que estende a meia-vida de eliminação do fármaco, sendo responsável pela maior parte da toxicidade gastrintestinal e na medula óssea. O metotrexato tende a distribuir-se nos "terceiros espaços", como os líquidos ascítico, pleural ou peritoneal, que podem atuar potencialmente como reservatório do fármaco. A presença dessas características clínicas ou da insuficiência renal contribui para o aumento da toxicidade. O metotrexato, dependendo da indicação, pode ser administrado por diferentes vias, em doses variáveis. Quando administrado por via oral, o fármaco é frequentemente utilizado no tratamento da artrite reumatoide e da psoríase. A administração intratecal é utilizada para o tratamento de tumores do sistema nervoso central (SNC) e a administração intrarterial é usada para o tratamento regional de tumores da cabeça e do pescoço. O metotrexato administrado por via intravenosa e intramuscular constitui valioso agente terapêutico em algumas formas de leucemias, coriocarcinomas, linfomas, sarcomas, tumores testiculares e carcinomas de mama e pulmão. O fármaco também é utilizado em doses muito elevadas no tratamento adjuvante e de recuperação para os osteossarcomas e leucemias.

O tratamento com doses elevadas de metotrexato exige acompanhamento das concentrações séricas e ação de "resgate" com o ácido folínico. O ácido folínico (p. ex., o fator citrovorum, o folinato de cálcio, a leucovorina) evita o bloqueio da diidrofolato redutase em células normais e pode reduzir a incidência e gravidade da mucosite e da mielossupressão. Outras aplicações não tumorais do metotrexato consistem em sua utilização após transplantes de medula óssea alogênica para prevenir a rejeição do enxerto contra o hospedeiro, no tratamento do lúpus eritematoso sistêmico e, em pacientes asmáticos dependentes de esteroides, para a diminuição dos sintomas.

A utilização do metotrexato implica várias interações medicamentosas importantes. Os fármacos com ampla ligação às proteínas plasmáticas, como os salicilatos, as sulfonamidas e a fenitoína, podem deslocar o metotrexato de seus locais de ligação às proteínas, resultando em maior toxicidade. Os ácidos orgânicos, como os salicilatos e a probenecida, inibem a secreção tubular do metotrexato, resultando em concentrações aumentadas e maior toxicidade. As penicilinas também podem competir com o metotrexato pela secreção tubular renal.[32] Em pacientes que receberam elevadas doses de metotrexato, a utilização concomitante com fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) deve ser evitada, pois essa classe de fármacos pode reduzir o fluxo sanguíneo renal e aumentar o risco de nefrotoxicidade.

Os efeitos tóxicos do metotrexato dose-limitante incluem a depressão da medula óssea, manifestada por leucopenia e trombocitopenia, que pode resultar em infecção secundária e hemorragia; estomatite muito dolorosa com ulceração epitelial da mucosa, faringite e disfagia, esofagite; gastrenterocolite, e proctite associada à diarreia aquosa e sanguinolenta. O metotrexato em doses elevadas pode ser nefrotóxico e seu tratamento a longo prazo pode induzir alterações na função hepática.

Pemetrexede dissódico

O pemetrexede dissódico é um novo antifolato que pode atuar em vários alvos enzimáticos, incluindo a diidrofolato redutase, a timidilato sintase e a ribonucleotídeo glicinamida formiltransferase. Ao inibir a formação dos nucleotídeos precursores de purina e de pirimidina, o pemetrexede impede a formação do DNA e RNA, que são necessários para o crescimento e a sobrevivência das células normais e cancerosas. O pemetrexede foi aprovado para o tratamento do mesotelioma pleural maligno e para uso como agente de segunda linha no tratamento do câncer de pulmão de células não pequenas (NSCLC). A suplementação vitamínica com ácido fólico (1 mg / dia) e vitamina B_{12} (1.000 μg por via intramuscular a cada 9 semanas) ajuda a controlar as toxicidades hematológicas e não hematológicas.[49] O tratamento esteroidal com dexametasona (4 mg duas vezes ao dia, na véspera, no mesmo dia e no dia após a terapia com pemetrexede) é utilizado para ajudar a limitar as erupções cutâneas. Os efeitos adversos mais comuns são os hematológicos, as erupções cutâneas, as náuseas e os vômitos. Ocasionalmente, podem ser observados nos pacientes, dor torácica, edema e hipertensão arterial As neuropatias e as mialgias ocorrem em 29% e 13% dos pacientes, respectivamente. A estomatite tem sido relatada em cerca de 20% dos pacientes tratados com o pemetrexede.

Análogos da purina

Historicamente, os análogos da purina mais comumente utilizados na quimioterapia do câncer são a mercaptopurina e a tioguanina. Os novos agentes incluem a fludarabina, a pentostatina, a cladribina, a clofarabina e a nelarabina.

Mercaptopurina e tioguanina. Os mecanismos de ação das tiopurinas (mercaptopurina e tioguanina) ainda não foram completamente esclarecidos. Presumivelmente, estes fármacos afetam a incorporação dos derivados das purinas aos ácidos nucleicos. Os análogos são convertidos no organismo na forma de ribonucleotídeo, que interfere na conversão de ácido inosínico nos nucleotídeos de adenina e da guanina, resultando na inibição da síntese do DNA e do RNA. Assim, inibem novamente a biossíntese das purinas de pequenas moléculas precursoras (glicina, formato e fosfato) e são incorporados ao DNA alterado.

A mercaptopurina administrada por via oral é prontamente absorvida, mas sofre extenso metabolismo de primeira passagem no fígado. Após a injeção intravenosa, a meia-vida plasmática é de aproximadamente 90 minutos. O fármaco é metabolizado por metilação no fígado e pela enzima hepática xantina oxidase. A administração concomitante com o alopurinol, um inibidor da xantina oxidase, originalmente desenvolvido para aumentar o efeito antineoplásico da mercaptopurina, exige redução de 50% na dose da mercaptopurina. Neste contexto, o alopurinol é de pouco valor clínico, pois também aumenta a toxicidade da mercaptopurina. A utilização do alopurinol no tratamento da gota é descrita no Capítulo 21. Atualmente, a mercaptopurina é utilizada principalmente para a manutenção da remissão na leucemia linfoide aguda. O principal efeito tóxico consiste na mielossupressão. Podem ocorrer, também, fibrose pulmonar e pancreatite. A tioguanina tem atividade, toxicidade e aplicações clínicas semelhantes às da mercaptopurina.

Fludarabina. A fludarabina (2-fluoro-ara-AMP) é um análogo da adenosina. Esse antagonista da purina injetável é rapidamente desfosforilado no plasma, penetra na célula e é convertido à forma de trifosfato. Esse falso nucleotídeo inibe a ribonucleotídeo redutase e a DNA polimerase, o que resulta na inibição da síntese do DNA.[37] A fludarabina está indicada para o tratamento da leucemia linfoide crônica de células B em pacientes que não responderam à terapia tradicional com um agente alquilante. A fludarabina é eliminada principalmente pelos rins e apresenta meia-vida plasmática prolongada (aproximadamente 10 horas). O principal efeito tóxico, nas doses habituais, consiste em mielossupressão e imunossupressão transitória, com risco aumentado de infecção oportunista. A fludarabina também tem sido utilizada para o tratamento do linfoma não Hodgkin, da leucemia de células pilosas, do linfoma cutâneo de células T e na terapia de recuperação para o tratamento da leucemia mieloide aguda.

Pentostatina. É um novo antimetabólito isolado do *Streptomyces antibioticus*. Este análogo da purina é inibidor da adenosina deaminase, que converte a adenosina em inosina. Esta inibição aparentemente resulta na inibição da metilação e de outras reações. O tratamento citotóxico com a pentostatina resulta no acúmulo de desoxiadenosina 5´-trifosfato. Este fármaco apresenta atividade sobre células em divisão e células que não estão se multiplicando. A pentostatina é rapidamente distribuída para todos os tecidos do corpo. Após sua administração, a meia-vida plasmática é de 2,6 a 9,4 horas, sendo a maior parte do fármaco recuperada na urina sob forma inalterada. A pentostatina tem sido mais ativa no tratamento de leucemia de células pilosas, mas também tem atividade em pacientes com leucemia linfoide crônica. A toxicidade é dose-dependente, sendo a insuficiência renal aguda e os efeitos adversos no SNC os mais graves.

Cladribina. A cladribina é um análogo do substrato da purina adenosina deaminase resistente, tóxico contra os linfócitos e os monócitos. Esse agente está sendo submetido a estudos clínicos contra as doenças hematológicas e está disponível para o tratamento da leucemia de células pilosas. A principal toxicidade que limita seu uso é a mielossupressão.

Clofarabina e nelarabina

A clofarabina e a nelarabina são os mais novos antimetabólitos do nucleosídeo purina aprovados para o tratamento de leucemia linfoide aguda. A clofarabina é convertida intracelularmente pela desoxicitidina quinase no metabólito 5´-monofosfato, em seguida, por meio da via de monofosfatocinases e difosfocinases, para a forma ativa de 5´-trifosfato. A clofarabina 5´-trifosfato inibe a síntese de DNA por meio de sua ação sobre a ribonucleotídeo redutase e as DNA polimerases. A clofarabina é aprovada pela Food and Drug Administration (FDA) nos Estados Unidos para o tratamento de pacientes pediátricos com leucemia linfoide aguda refratária ou recidivada após pelo menos dois esquemas de tratamento prévio.[24] Também está sendo estudada em outras neoplasias malignas, incluindo o tratamento das leucemias mieloides agudas em adultos. As toxicidades principais associadas à clofara-

bina são náuseas, vômitos, toxicidade hematológica, neutropenia febril, toxicidade hepatobiliar, infecções e toxicidade renal. A clofarabina pode também produzir uma síndrome denominada *síndrome da resposta inflamatória sistêmica*, que se manifesta pelo rápido desenvolvimento de taquipneia, taquicardia, hipotensão arterial, choque e falência de múltiplos órgãos, sendo semelhante à síndrome de vazamento capilar. Os efeitos cardíacos incluem a taquicardia e a disfunção sistólica ventricular esquerda.

A nelarabina é um pró-fármaco do análogo da desoxiguanosina 9-beta-D-arabinofuranosilguanina (ara-G). A nelarabina é desmetilada a ara-G e catalizada em 5´-trifosfato ativo (ara-GTP). A ara-G ativa é incorporada ao DNA, resultando em inibição da síntese do DNA e morte celular. Existe um acúmulo diferencial nas células T e a nelarabina está aprovada para o tratamento de pacientes com leucemia Iinfoblástica aguda de células T e linfoma que não tenham respondido ou que apresentaram recidiva após o tratamento com pelo menos dois outros esquemas quimioterápicos.[9] Os efeitos adversos importantes associados à nelarabina resultam em uma "caixa-preta", na qual estão envolvidos eventos neurológicos que incluem sonolência grave, convulsões, neuropatias periféricas e paralisia. Outros efeitos adversos incluem fadiga, supressão da medula óssea, efeitos gastrintestinais adversos e algumas queixas de tosse e dispneia de origem pulmonar. Raramente, os pacientes queixam-se de visão turva ao receber a nelarabina. A combinação de nelarabina com os inibidores de adenosina deaminase, como a pentostatina, deve ser evitada, pois esta combinação pode resultar na diminuição da conversão da nelarabina ao seu substrato ativo, diminuindo sua eficácia e alterando o potencial do perfil adverso desses fármacos.

Análogos da pirimidina

Vários congêneres da pirimidina foram examinados com relação à sua atividade antineoplásica. Esses fármacos exercem múltiplos efeitos sobre o crescimento celular e estão entre os agentes mais úteis para o tratamento dos tumores sólidos e da leucemia.

Fluoruracila e floxuridina. As pirimidinas fluoradas, fluoruracila e floxuridina, são preparadas mediante a substituição de um átomo estável de flúor por um átomo de hidrogênio na posição 5 das moléculas de uracila e desoxiuridina. Esses compostos, após a conversão intracelular em monofosfato de 5-fluoro-2´-desoxiuridina, atuam como potentes antimetabólitos, que se ligam à timidilato sintetase e a inibem, com consequente inibição da formação de ácido timidílico e comprometimento da síntese do DNA. O metabolismo da fluoruracila também produz um intermediário crítico, o trifosfato de 5-fluorouridina, que se incorpora ao RNA e interfere com sua função. O 5-trifosfato de fluorodesoxiuridina (5- FdUTP) também pode incorporar-se ao DNA, produzindo quebras de filamento único que contribuem para a citotoxicidade.[54]

A fluoruracila é mais utilizada no tratamento dos adenocarcinomas gastrintestinais, câncer de mama e câncer de ovário. Também foi constatada atividade no câncer de bexiga e de próstata. Em geral, o fármaco é administrado por via intravenosa, na forma de *bolus*, infusão de curta duração ou como infusão diária contínua e prolongada (por vários dias a meses). A infusão contínua é benéfica, visto que a meia-vida plasmática do fármaco é de curta duração (10 a 20 minutos), e a fluoruracila, semelhante a outros antimetabólitos, atua principalmente na fase S do ciclo celular. A infusão contínua proporciona exposição prolongada das células ao fármaco e a oportunidade de populações celulares, que não se encontram na fase S do ciclo, passarem para a fase sensível. O perfil de toxicidade da fluoruracila depende do método de administração. Quando administrada por infusão contínua durante 96 horas, a toxicidade que limita a dose é a mucosite, enquanto a administração do *bolus* intravenoso resulta em supressão da medula óssea. A fluoruracila pode ser administrada topicamente no tratamento das ceratoses actínicas e do câncer de pele não invasivo e, geralmente, para melhorar a eficácia da radioterapia nos tumores de cabeça e pescoço, atuando como radiossensibilizador. O ácido folínico (leucovorina) foi combinado com a fluoruracila para aumentar a inibição da timidilato sintetase na doença resistente.

A floxuridina, o desoxirribonucleosídeo de fluoruracila, exerce inibição mais direta da timidilato sintetase que a fluoruracila. O fármaco deve ser administrado por infusão contínua, uma vez que é rapidamente catabolizado *in vivo*. A floxuridina administrada por via intrarterial é indicada para os adenocarcinomas gastrintestinais metastáticos com metástases hepáticas e produziu resultados benefícos no tratamento do carcinoma de cabeça e pescoço, embora a fluoruracila seja atualmente o agente de escolha para esses casos. Os efeitos adversos das pirimidinas fluoradas podem ser extremamente graves. A estomatite, a faringite, a disfagia, a enterite e a diarreia podem ser potencialmente fatais. Foi descrita a ocorrência de isquemia do miocárdio provocada pelo vasospasmo da artéria coronária com o uso de fluoruracila.

Capecitabina. A capecitabina 5´-desoxi-5-flúor-N-[(pentuloxi)carbonil]-citidina é um novo agente oral utilizado no tratamento de tumores de mama e colorretais avançados. A capecitabina é hidrolisada no fígado e, em última instância, convertida no fármaco ativo, a 5-fluoruracila. Apresenta perfil de atividade e farmacocinética semelhante à fluoruracila administrada por infusão. A capecitabina apresenta efeitos adversos graves (como diarreia e estomatite) e alguns efeitos adversos leves (como náuseas e vômitos). Também foi descrita a síndrome mão-pé (síndrome da eritrodisestesia palmoplantar) grave e outras alterações dermatológicas.[16]

Citarabina. A citarabina (arabinosídeo citosina) é um análogo da 2'-desoxicitidina que pode inibir a síntese do DNA por meio da inibição da atividade da DNA polimerase em decorrência de sua incorporação ao DNA, com consequente formação de DNA alterado, que resulta na terminação prematura da cadeia de DNA. A citarabina é, essencialmente, um agente específico da fase S do ciclo celular. Quando administrado por via intravenosa, o fármaco é rapidamente depurado do sangue por desaminação hepática, com meia-vida plasmática de 5 a 20 minutos. Com essas propriedades, a infusão contínua constitui, com frequência, a via preferencial de administração. A citarabina atravessa a barreira hematencefálica, atingindo concentrações no líquido cerebroespinal de 40% a 50% às do plasma. Estas características permitem o tratamento de doenças do SNC com terapia sistêmica com doses elevadas. A citarabina pode ser administrada por via intratecal e produz concentrações elevadas que declinam lentamente em função da ausência da citidina deaminase no SNC.[1] A citarabina constitui o fármaco isolado mais ativo disponível para o tratamento da leucemia mieloide aguda em adultos, produzindo incidência de aproximadamente 25% de remissões completas. Com frequência, é utilizada em combinação com outros agentes. Apresenta atividade moderada contra os linfomas. O principal efeito adverso é a mielossupressão. A citarabina administrada em doses elevadas produz náuseas e vômitos intensos, diarreia grave, toxicidade cerebelar e ceratoconjuntivite.[26]

Gencitabina. A gencitabina (difluordesoxicitidina) é um antimetabólito novo, útil em vários modelos de tumores experimentais, com respostas clínicas no NSCLC e câncer de mama. Atualmente, é indicada para o tratamento de primeira linha de pacientes com adenocarcinoma do pâncreas localmente avançado ou metastático.[31] Estudos recentes sugerem a utilização da gencitabina em combinação com a cisplatina para o tratamento do NSCLC metastático. O efeito adverso dose-limitante é a mielossupressão, caracterizada por trombocitopenia. Episódios febris transitórios e síndrome do tipo gripal foram relatados com frequência significativa.

Antibióticos

Foi constatado que várias substâncias originalmente isoladas como antibióticos exercem atividade antineoplásica devido às suas propriedades citotóxicas. Estas substâncias, produzidas naturalmente por várias espécies de *Streptomyces*, atuam por meio da ligação ao DNA, produzindo complexos irreversíveis que inibem a divisão celular. Foram propostos vários outros mecanismos possíveis para a citotoxicidade desses agentes. Os antibióticos podem atuar sobre as células em diferentes fases do ciclo celular, comportando-se como agentes da fase inespecífica. Os derivados semissintéticos de alguns antibióticos estão sendo preparados e testados clinicamente, em um esforço para reduzir a toxicidade, mas com a manutenção da potência oncolítica do composto original.

Dactinomicina

A dactinomicina (actinomicina D) é um antibiótico cristalino composto por um cromóforo fenoxazona e duas cadeias peptídicas cíclicas, obtidas como produto da fermentação do *Streptomyces parvulus*. O fármaco intercala-se no DNA entre pares de bases de guanina-citosina adjacentes, inibindo a síntese de RNA dirigida pelo DNA. A dactinomicina é rapidamente distribuída para os tecidos e possui meia-vida terminal prolongada. O fármaco, aparentemente, não é metabolizado, mas é principalmente eliminado na bile. A dactinomicina é o principal agente para o tratamento de tumores pediátricos, como o tumor de Wilms, o sarcoma de Ewing e o rabdomiossarcoma embrionário, sendo de considerável valor no tratamento do coriocarcinoma e dos tumores testiculares. A mucosite caracterizada por ulcerações orais e diarreia quase sempre exige a redução da dose. O extravasamento da veia causa necrose tecidual grave.

Daunorrubicina

A daunorrubicina é um antibiótico antraciclínico citotóxico produzido pelo *Streptomyces peucetius* subespécie *caesius*, que é também a fonte da doxorrubicina e da idarrubicina (Fig. 42-5). O fármaco combina-se com o DNA de forma intercalada por meio do deslizamento na estrutura helicoidal entre bases empilhadas. A síntese de DNA e RNA é inibida e o DNA pré-formado é alterado. São postulados outros mecanismos de ação possíveis, incluindo o metabolismo que forma radicais livres citotóxicos, a ação citotóxica na superfície da membrana celular e a inibição da topoisomerase lI. O efeito letal da daunorrubicina é máximo na fase S da síntese de DNA do ciclo celular, porém a lesão é fase inespecífica. Existem evidências experimentais de sinergismo entre estes antibióticos e alguns fármacos, como a etoposida.

A daunorrubicina é de grande utilidade no tratamento da leucemia mieloide aguda e da leucemia linfoide aguda. O fármaco liga-se amplamente aos tecidos, com meia-vida de eliminação prolongada. A principal via de eliminação é por meio da eliminação biliar, com algum grau de eliminação urinária. Os pacientes devem ser avisados sobre presença de urina avermelhada após poucos dias de uma só dose de daunorrubicina. A cardiomiopatia que se manifesta por insuficiência cardíaca congestiva aguda, as arritmias cardíacas agudas, a dermatite repetitiva por radiação e a necrose local em decorrência do extravasamento do fármaco pela injeção estão associados às doses cumulativas de daunorrubicina que ultrapassam os limites totais de 450 a 550 mg/m^2 cumulativamente durante a vida.

Doxorrubicina

A doxorrubicina difere da daunorrubicina por um grupo hidroxila (Fig. 42-5). Este glicosídeo antraciclínico atua intercalando-se ao DNA e compartilhando outros mecanismos de ação com a daunorrubicina. A doxorrubicina possui espectro de atividade antineoplásica muito mais amplo que a daunorrubicina.

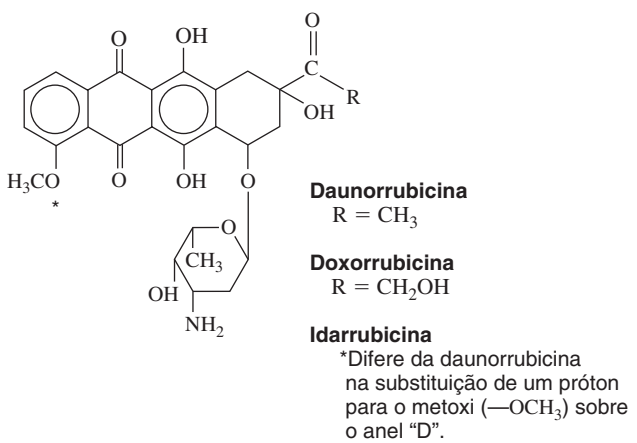


FIGURA **42-5** Fórmulas estruturais dos antibióticos antraciclinas. R= CH_3 para daunorrubicina; R=CH_2OH para doxorrubicina.

A doxorrubicina é um vesicante que deve ser sempre administrado por via intravenosa. É rapidamente depurada do plasma e concentrada nos tecidos. A eliminação urinária é baixa, raramente representando mais que 10% da dose administrada. Em contraste, a eliminação biliar é elevada. As concentrações plasmáticas da doxorrubicina e de seus metabólitos são acentuadamente elevadas e a taxa de eliminação encontra-se muito prolongada na presença de grave comprometimento da função hepática.

Os maiores efeitos tóxicos começam logo após a administração do fármaco e persistem por 2 a 3 dias. O extravasamento do fármaco produz necrose dos tecidos moles. A mielossupressão, sobretudo a granulocitopenia, torna-se máxima dentro de 10 a 14 dias após a administração do fármaco. A mucosite manifesta-se principalmente como ulcerações bucais e ocorre em quase todos os pacientes. A cardiomiopatia expressa como insuficiência cardíaca congestiva, torna-se grave risco em pacientes que receberam dose total superior a 550 mg/m^2. A administração concomitante com a dexrazoxana pode auxiliar a reduzir a incidência de cardiomiopatia associada à terapia por doxorrubicina.[12] Atualmente, estão disponíveis novas formas lipossômicas encapsuladas de doxorrubicina e daunorrubicina. Essas formulações permitem aumento do tempo de circulação e possibilidade de maior atividade antitumoral, além de diminuição da cardiomiopatia no tratamento do sarcoma de Kaposi relacionado com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), do câncer de mama e do ovário avançados e outros.

Epirrubicina

A epirrubicina é um derivado semissintético da doxorrubicina que foi avaliado de forma ampla em pacientes com câncer de mama. Este fármaco também está sendo avaliado para uso intravesical no câncer vesical superficial.[51] Os principais efeitos adversos dose-limitantes incluem os hematológicos e a cardiotoxicidade cumulativa relacionada com a dose. Outros efeitos adversos importantes são mucosite, náuseas e vômitos, alopecia e reações cutâneas locais.

Idarrubicina

A idarrubicina é um análogo de daunorrubicina no qual falta o grupo metoxi na posição C4 da aglicona (Fig. 42-5). Este antibiótico é utilizado para o tratamento da leucemia mieloide aguda, do câncer de mama e de alguns linfomas. Atualmente, a idarrubicina administrada por via oral não está disponível. A toxicidade da idarrubicina parece ser menos grave que a da daunorrubicina ou da doxorrubicina e pode apresentar menor risco de cardiotoxicidade. A ocorrência de náuseas, vômitos e mucosite parece ser equivalente às das outras antraciclinas.

Mitoxantrona

A mitoxantrona, antibiótico antraquinônico, é um fármaco sintetizado com atividade antibacteriana, antiviral, antiprotozoária e imunomoduladora. Sua atividade antineoplásica resulta de intercalação no DNA e inibição da topoisomerase II, produzindo quebras no filamento de DNA. A mitoxantrona é fase inespecífica, sendo clinicamente ativa contra os carcinomas de mama, leucemias agudas e linfomas. Foi aprovada para pacientes com esclerose múltipla progressiva e sua potencial utilização reconhecida como terapia de primeira linha para a leucemia mieloide aguda.[39,64] A mitoxantrona mostra menor cardiotoxicidade cumulativa que as antraciclinas. Este fármaco pode conferir coloração azul-esverdeada à urina em 24 horas após sua administração; além disso, pode ocorrer coloração azulada das membrabas escleróticas.

Bleomicina

A bleomicina é um complexo de antibióticos de vários glicopeptídeos derivados do *Streptomyces verticillus*. A ação citotóxica da bleomicina foi atribuída à cisão e fragmentação do DNA, com a inibição de mecanismos usuais de reparo do DNA. A síntese do RNA e das proteínas também parece ser inibida. A bleomicina é rapidamente depurada do sangue e concentradada no fígado, nos pulmões, no baço, nos rins e no tecido epitelial. Aproximadamente

80% são eliminados na urina em 24 horas. A bleomicina é específica da fase do ciclo celular, exercendo seus principais efeitos sobre as células nas fases G_2 e M do ciclo celular.[2]

As principais aplicações clínicas da bleomicina consistem no tratamento dos carcinomas de células escamosas, dos tumores testiculares e dos linfomas. Também é utilizada no tratamento dos derrames pleurais malignos por meio da instilação direta no espaço pleural. As características de maior destaque que favorecem a utilização da bleomicina incluem a ocorrência mínima de náuseas e vômitos, quase nenhuma mielossupressão e ausência de toxicidade tecidual local. Este perfil de toxicidade satisfatório contribui para a inclusão da bleomicina em muitos protocolos de quimioterapia de combinação. A principal toxicidade dose-limitante é pulmonar, manifestando-se como pneumonia intersticial, que pode evoluir para fibrose pulmonar e insuficiência pulmonar fatal. Essa toxicidade está associada à dose cumulativa maior que 400 U, idade acima de 70 anos, presença de doença pulmonar subjacente, irradiação do tórax e elevada exposição ao oxigênio. Alguns relatos sugerem aumento de complicações pulmonares induzidas pelo oxigênio em pacientes previamente tratados com a bleomicina. Para a anestesia e no período pós-operatório, recomenda-se a administração de concentrações elevadas de oxigênio somente quando claramente indicadas.

Mitomicina

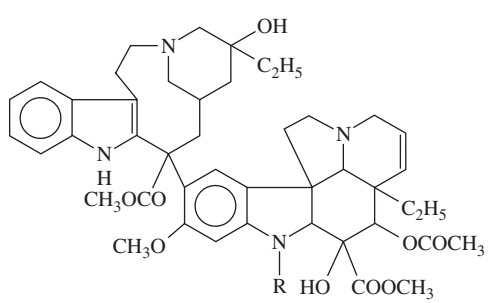
A mitomicina é derivada do *Streptomyces caespitosus*. Após ativação intracelular, a mitomicina inibe a síntese do DNA ao reagir com o DNA de forma similar aos agentes alquilantes. Quando associada à fluoruracila ou às nitrosureias, mostra-se eficaz contra os carcinomas gastrintestinais, de cabeça e pescoço, de mama, do colo uterino e do pulmão. A toxicidade grave à medula óssea (neutropenia e trombocitopenia), que atinge valor máximo em 3 a 4 semanas, assim como a do aparelho digestório (náuseas, vômitos, ulceração bucal e diarreia) constitui fator limitante na utilização desse fármaco. A toxicidade pulmonar e a síndrome hemolítico-urêmica do adulto é dose-relacionada.

Alcaloides da Vinca

Vimblastina e vincristina

A vimblastina e a vincristina, os dois alcaloides mais antigos de uso clínico, são derivados de compostos diméricos assimétricos extraídos do arbusto *Vinca rosea*. Apresentam estrutura praticamente idêntica (Fig. 42-6). A vimblastina contém um grupo metila, enquanto a vincristina contém um grupo formila ligado ao nitrogênio na posição diidroindol da molécula. A vinorelbina, um terceiro alcaloide da vinca, é semissintética e derivada da vimblastina.[65] A atividade antineoplásica dos alcaloides da vinca foi atribuída à sua capacidade de interromper a divisão celular na metáfase por meio da ligação à proteína microtubular, a tubulina, que forma o fuso mitótico.

Esses fármacos são metabolizados no fígado e eliminados principalmente pelos tratos biliares e intestinais. A vimblastina e a vincristina são de grande valor no tratamento da doença de Hodgkin e de outros linfomas. A vinorelbina é utilizada no tratamento de NSCLC e, no futuro, poderá desempenhar papel no tratamento de outros carcinomas, incluindo o carcinoma de mama.[68] A manifestação tóxica mais comum da vimblastina é a leucopenia. A administração de doses elevadas provoca distúrbios gastrintestinais, incluindo náuseas, vômitos, diarreia e anorexia. Outros efeitos adversos desse fármaco incluem a alopecia parcial, a cefaleia, as parestesias, a depressão mental, a neuropatia periférica leve e a flebite no local da injeção. A vincristina produz neurotoxicidade relacionada com a dose. Foi relatada a ocorrência de hiponatremia decorrente da síndrome de secreção inapropriada do hormônio antidiurético. A lesão tecidual causada pelo extravasamento do fármaco exige atenção imediata. A toxicidade da vinorelbina que limita sua dose consiste na mielossupressão e na neurotoxicidade manifestadas por meio da redução dos reflexos tendinosos profundos.



R = —CH_3 **Vimblastina**
R = —CHO **Vincristina**

FIGURA **42-6** Fórmulas estruturais dos alcaloides da vinca.

Agonistas e Antagonistas Hormonais

O papel da manipulação hormonal na terapia do câncer começou a ser explorado em 1896, quando foi realizada pela primeira vez uma ovariectomia no tratamento do câncer de mama. Como apresentam partes comuns da estrutura do anel esteroide, os adenocorticosteroides, os estrogênios, os antiestrogênios, os androgênios, os agentes progestacionais e os fatores de liberação das gonadotrofinas apresentam papel no controle do câncer.

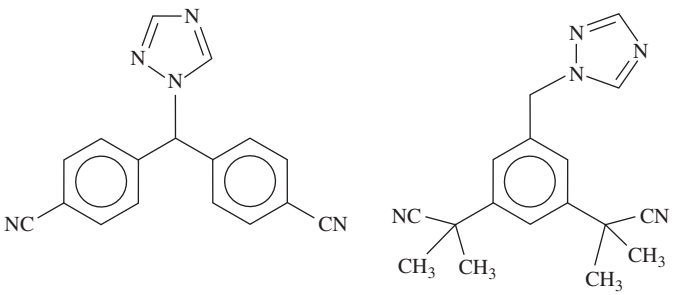
Fármacos que interferem com os corticosteroides

Prednisona, tamoxifeno e toremifeno. A prednisona é amplamente utilizada em combinação com outros fármacos antineoplásicos na leucemia linfoide crônica e aguda, na doença de Hodgkin, no linfoma e no mieloma múltiplo. Além disso, mostra-se útil na redução da hipercalcemia decorrente de metástases ósseas. Os estrogênios são úteis no tratamento do carcinoma da próstata avançado e no tratamento adjuvante de pacientes selecionados com carcinoma da mama pós-menopáusico. Embora o mecanismo de ação seja desconhecido, a resposta terapêutica no câncer de mama está relacionada com a presença de locais de ligação dos receptores de estrogênio no tumor. O antiestrogênio tamoxifeno mostra-se benéfico em pacientes cujo adenocarcinoma de mama depende do estrogênio para o seu crescimento, como demonstrado pela presença positiva de receptores de estrogênio e progesterona. Também foi utilizado no carcinoma endometrial e no melanoma maligno. Os efeitos adversos observados com este agente oral são, inicialmente, exacerbações da atividade da doença, dor óssea ou hipercalcemia. Esses efeitos estão associados à eficácia da medicação. Os efeitos adversos adicionais incluem ruborização, sudorese, náuseas, vômitos e risco aumentado na formação de coágulos sanguíneos. O toremifeno é um derivado clorado do tamoxifeno e tem demonstrado eficácia e tolerabilidade semelhantes às do tamoxifeno. Os androgênios são eficazes em alguns casos de câncer de mama metastático. Os agentes progestacionais, como o megestrol, são eficazes no carcinoma endometrial metastático, de mama e de células renais. As características farmacológicas dos hormônios esteroides são discutidas em detalhe nos Capítulos 35 e 37.

Mitotano e aminoglutetimida. A secreção adrenocortical é suprimida pelos agentes mitotano e aminoglutetimida. O mitotano provoca a atrofia do córtex adrenal, inibindo a função mitocondrial. A aminoglutetimida, um inibidor de várias enzimas do citocromo P-450, inibe a conversão do colesterol em pregnenolona, reduzindo a síntese de corticosteroides e dos esteroides sexuais. Também bloqueia a conversão dos androgênios em estrogênios. Esses agentes são utilizados em pacientes com tumores adrenais e, ocasionalmente, em pacientes com câncer de mama.[5]

Fármacos que interferem com os hormônios sexuais

Anastrozol e letrozol. O anastrozol e o letrozol são inibidores seletivos da aromatase, não esteroidais, que não reduzem a atividade dos mineralocorticoides ou dos glicocorticoides. Sua estrutura e seu local de ação são mostrados nas Figuras 42-7 e 42-8. Esses agentes são indicados para utilização em mulheres na pós-menopausa com câncer de mama avançado que progrediu durante



Letrozol **Anastrozol**

FIGURA **42-7** Fórmulas estruturais dos inibidores de aromatase não esteroidais representativos.

o tratamento com o tamoxifeno. Estudos clínicos aleatórios, comparando anastrozol e letrozol, com o acetato de megestrol, mostraram taxa e duração da resposta no mínimo semelhantes, se não superiores. Em geral, os inibidores seletivos da aromatase são bem tolerados. Os efeitos adversos consistem em náuseas, vômitos e ruborização. O letrozol está sendo comparado com o tamoxifeno, em vários estudos, como terapia de primeira linha para o câncer de mama avançado.[47] Apresentam também utilidade na prevenção da recorrência quando utilizados como terapia adjuvante para o câncer de mama com receptores de estrogênio e progesterona positivos, após a terapia com o tamoxifeno. O exemestano é um inibidor ou inativador da aromatase esteroidal irreversível, que é administrado por via oral. Os estudos clínicos mostram sua eficaz atividade antineoplásica em pacientes com câncer de mama pós-menopausa, com efeitos adversos semelhantes aos outros inibidores da aromatase.[8]

Leuprolida e gosserrelina. A leuprolida (nonapeptídeo) e a gosserrelina (um decapeptídeo) são análogos sintéticos do hormônio de liberação das gonadotrofinas (GnRH) de ocorrência natural. Apresentam potentes propriedades agonistas do GnRH durante o tratamento a curto prazo ou pulsátil; no entanto, paradoxalmente, inibem a secreção das gonadotrofinas e suprimem a esteroidogênese ovariana e testicular durante a administração a longo prazo. Esses fármacos atuam principalmente sobre a hipófise em seres humanos, limitando a liberação dos hormônios foliculestimulante e luteinizante. Em virtude desses efeitos inibitórios, esses agentes podem interferir com o crescimento de tumores hormônio-dependentes. Esses fármacos são utilizados clinicamente para o tratamento paliativo do carcinoma da próstata avançado e podem ser úteis no controle do câncer de mama. Também são utilizados no tratamento da endometriose. Mesmo com o tratamento contínuo, existe a possibilidade da exacerbação aguda da doença, apresentando dor e hipercalcemia.

Flutamida, bicalutamida e nilutamida. A flutamida é um antiandrogênio não esteroidal que compete diretamente pelos locais de ligação do receptor da testosterona nas células da próstata. Esse agente é utilizado por via oral no câncer de próstata, podendo ajudar a impedir as exacerbações, quando utilizado com agonista de GnRH, como a leuprolida. Os efeitos adversos incluem a ginecomastia e a diminuição da libido. A bicalutamida e a nilutamida são agentes antiandrogênios não esteroidais semelhantes à flutamida e são utilizados em combinação com leuprolida para o câncer de próstata avançado. A nilutamida raramente causa pneumonia intersticial, mas afeta a habilidade dos olhos com relação às mudanças de luz em ambientes escuros, como a condução de luz em um túnel escuro.

Enzimas

Asparaginase

A asparaginase é uma enzima que catalisa a hidrólise da L-asparagina em ácido L-aspártico e amônia. Este fármaco terapêutico é uma das isoenzimas elaboradas pela *Escherichia coli*, que inibe a síntese de proteínas nas células tumorais pela ausência do aminoácido asparagina. A asparaginase é a fase específica, com maior atividade na fase G_1 do ciclo celular. O horário e o tempo de administração da asparaginase associada a outros agentes quimioterápicos são importantes para evitar o antagonismo dos efeitos de outros fármacos. Atualmente, sua utilização clínica é limitada à leucemia linfoide aguda. O fármaco pode produzir anafilaxia aguda com hipotensão, sudorese, broncospasmo e urticária. Em geral, as doses de teste são administradas para ajudar a detectar a possibilidade de reação de hipersensibilidade. Outros efeitos em pacientes que utilizam a L-asparaginase incluem as alterações da função hepática e dos fatores de coagulação, resultando no aumento do sangramento ou da coagulação. Uma nova formulação da asparaginase é a pegaspargase (PEG-L-asparaginase), que possui um polietilenoglicol ligado de forma covalente à asparaginase, o que diminui sua imunogenicidade e prolonga sua meia-vida.

Complexos de Platina

Cisplatina

A cisplatina (*cis*-diaminodicloroplatina) é um complexo de metal pesado contendo um átomo central de platina cercado por dois íons de cloreto e dois grupos amino na posição *cis* (Fig. 42-9). Este composto apresenta propriedade bioquímica semelhante aos agentes alquilantes bifuncionais, à medida que produz ligações cruzadas interfilamentos e intrafilamentos no DNA, inibindo, assim, sua síntese. A cisplatina não é um agente específico das fases do ciclo celular. Este fármaco mostrou-se mais eficaz no tratamento do carcinoma de testículo, de ovário, das neoplasias das células de transição da bexiga e do câncer de cabeça e pescoço. Particularmente, apresenta maior utilização como radiossensibilizador quando administrado em alguns pontos específicos na terapia de radiação dos carcinomas de células escamosas da cabeça e do pescoço. Possui, também, atividade no câncer de pulmão de pequenas células, em combinação com a etoposida.

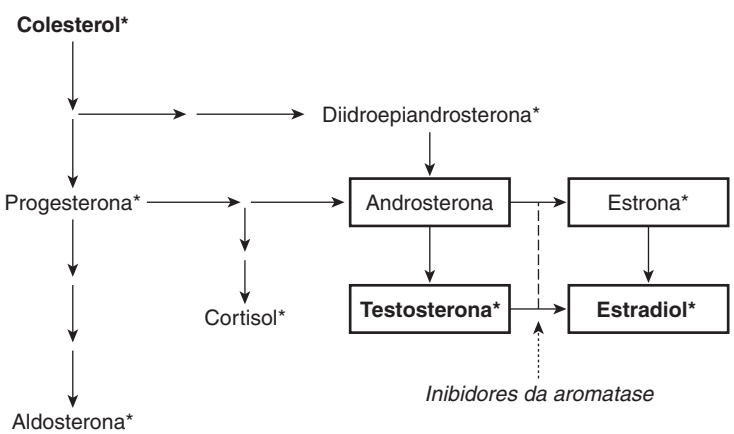


FIGURA **42-8** Locais de atividade dos inibidores da aromatase na via esteroidogênica. *Biologicamente ativo.

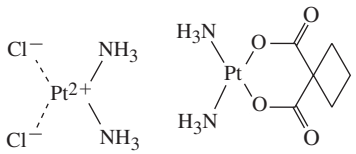


FIGURA **42-9** Fórmulas estruturais dos compostos de platina.

Após injeção intravenosa, a cisplatina é eliminada principalmente na urina; as outras vias de eliminação ainda são indeterminadas. A ocorrência de êmese intensa constitui a toxicidade dose-limitante. Os agentes antieméticos recentes e novos protocolos, geralmente, permitem a finalização do tratamento. A nefrotoxicidade, manifestada na forma de necrose tubular renal, constitui outro efeito adverso importante que limita a dose. O agente pode ser ototóxico, causando, inicialmente, perda auditiva para altas frequências e, posteriormente, perda auditiva completa. Sua utilização a longo prazo produz neuropatia periférica. A supressão da medula óssea é rara em doses usuais, porém a administração de doses elevadas pode causar leucopenia. A administração concomitante da cisplatina com a amifostina pode reduzir a toxicidade renal cumulativa decorrente da administração repetida em pacientes com carcinoma de ovário avançado e do NSCLC. Outros efeitos tóxicos da cisplatina combinada com outros agentes quimioterápicos também podem ser reduzidos pelo pré-tratamento com a amifostina.[42]

Carboplatina

A carboplatina é um complexo de platina de segunda geração, desenvolvida para manter a eficácia antineoplásica com redução da nefrotoxicidade, da ototoxicidade e dos efeitos neurotóxicos. O potencial emetogênico da carboplatina é menor do que o da cisplatina. O principal efeito adverso que limita a dose é a mielossupressão, sendo a trombocitopenia mais significativa que a leucopenia. A carboplatina é ativa no câncer de pulmão de pequenas células, no carcinoma de ovário e em carcinomas da cabeça e do pescoço.

Oxaliplatina

A oxaliplatina é um novo derivado de platina de terceira geração, com novo mecanismo de ação, e pode exercer seus efeitos citotóxicos pelo bloqueio da replicação e transcrição do DNA. Este fármaco é mais potente do que as outras platinas e apresenta atividade antitumores resistentes à cisplatina e carboplatina. Estudos anteriores sugerem atividade sinérgica no câncer colorretal quando utilizada com fluoruracila.[7] A oxaliplatina foi aprovada, mais recentemente, para o tratamento de pacientes com câncer colorretal avançado quando administrada em combinação com a fluoruracila e a leucovorina. O perfil de toxicidade da oxaliplatina inclui somente efeitos neurotóxicos, podendo apresentar-se de forma aguda ou crônica. Os sintomas agudos incluem parestesia das mãos, dos pés e da região perioral, ranger dos dentes e disestesia laringofaríngea. Esses sintomas podem ocorrer com a infusão ou dentro de algumas horas após a administração, podendo ser desencadeados pela exposição ao frio ou objetos frios, como o gelo, utilizado para a profilaxia da mucosite. Os sintomas crônicos de neuropatia periférica podem ser agravados pela exposição ao frio.

Podofilotoxina

Etoposida

A etoposida é um derivado semissintético da substância podofilotoxina da mandrágora (Fig. 42-10), sendo indicada para o tratamento de câncer testicular avançado, sarcoma de Kaposi, câncer de pulmão de pequenas células, NSCLC e os linfomas. A etoposida é um fármaco específico do ciclo celular e singular, pois é o mais ativo na fase G_2 do ciclo. O fármaco parece impedir a divisão celular por meio da lesão do DNA, da inibição da topoisomerase II e da formação de radicais livres. A etoposida por via oral está disponível comercialmente, com biodisponibilidade de aproximadamente 50%. Contudo, o fármaco geralmente é administrado por via intravenosa (de forma lenta para evitar a hipotensão). Os efeitos adversos mais comuns são mielossupressão, náuseas e vômitos. O etopofo é um pró-fármaco formulado da etoposida. Esta formulação tem maior solubilidade, permitindo a infusão mais rápida, com menor hipersensibilidade e reações hipotensivas.[30]

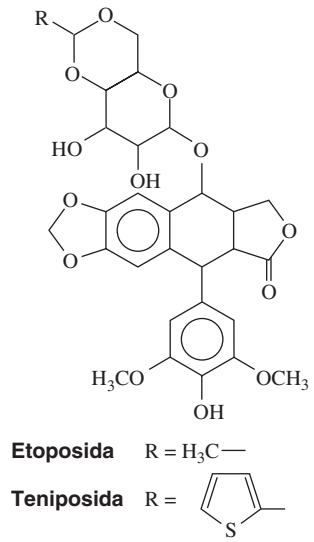


FIGURA **42-10** Fórmulas estruturais da etoposida e da teniposida.

Teniposida

A teniposida é semelhante à etoposida, diferenciando-se na substituição de um grupo tenilideno para um grupo metil na porção carboidrato da molécula (Fig. 42-10). Embora o mecanismo de ação seja semelhante ao da etoposida, suas propriedades citotóxicas são mais potentes. Atualmente, está sendo utilizada no tratamento de leucemias refratárias da infância e neuroblastomas. A mielossupressão é dose-limitante e reações alérgicas graves foram descritas.

Camptotecinas

Topotecano

O topotecano é um análogo semissintético da camptotecina, isolada da árvore ornamental C*amptotheca acuminata*, encontrada na China. O mecanismo de ação consiste na inibição da topoisomerase I, que provoca quebras em um único filamento no DNA. Atualmente, é indicado para o tratamento do carcinoma de ovário metastático. O topotecano, em combinação com a citarabina, também é utilizado no tratamento da síndrome mielodisplásica avançada e da leucemia mieloide aguda.[3] O principal efeito adverso que limita sua dose é a mielossupressão. O irinotecano, outro derivado da camptotecina, é indicado para uso no carcinoma colorretal que não respondeu ao tratamento com a fluoruracila. O irinotecano em combinação com a fluoruracila/leucovorina demonstrou aumentar a sobrevida dos pacientes com câncer colorretal e pode tornar-se o tratamento de primeira linha para esta doença.[58] Os principais efeitos adversos do topotecano incluem a mielossupressão e a diarreia, exigindo tratamento clínico agressivo.

Taxoides e Epotilonas

Paclitaxel

O paclitaxel é outro produto de origem natural, originalmente extraído da casca do teixo ocidental *Taxus brevifolia*, e induz a polimerização e estabilização dos microtúbulos. O desenvolvimento do paclitaxel foi lento devido ao processo árduo de extração do fármaco ativo e da falta de sucesso em sintetizá-lo por causa da sua complexa estrutura química (Fig. 42-11). Este fármaco é pouco solúvel em água, sendo formulado em veículo alcoólico e em Cremophor (óleo de rícino polioxietilado). Este veículo pode contribuir para a elevada incidência de reações alérgicas ao

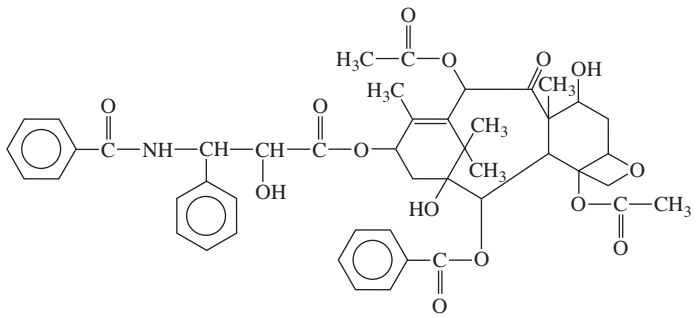


FIGURA **42-11** Fórmula estrutural do paclitaxel.

fármaco injetável. Estas reações graves resultam em dispneia, broncospasmo, hipotensão, urticária e erupções eritematosas, que devem ser tratadas com pré-medicação profilática, como esteroides, anti-histamínicos H_1 e H_2, e com prolongamento do tempo de infusão. A atividade antineoplásica deste fármaco é ampla e seu uso é atualmente aprovado no tratamento do carcinoma metastático de ovário e de mama. Uma nova formulação do paclitaxel está disponível, na qual o paclitaxel é ligado à albumina, sendo livre de solventes tóxicos e podendo fornecer melhor taxa de resposta, quando comparado ao paclitaxel tradicional. Estudos estão sendo realizados para estabelecer o papel desta nova classe de fármacos "ligados a partículas proteicas".

Docetaxel

O docetaxel é um agente antineoplásico que pertence à família dos taxoides. É uma preparação semissintética, que começa a partir das agulhas dos teixos. Atua como o paclitaxel por meio de sua ligação com a tubulina livre, promovendo a organização da tubulina e inibindo sua desorganização. O docetaxel é indicado para o tratamento do câncer de mama localmente avançado. As avaliações recentes de extensos estudos clínicos transferiram o docetaxel para o tratamento de segunda linha do câncer de mama e utilização em NSCLC.[10,22] Ele apresenta perfil de toxicidade semelhante ao paclitaxel, com reações alérgicas que requerem pré-medicação com dexametasona um dia antes do tratamento. A retenção de líquidos e a toxicidade cutânea ocorrem com mais frequência do que com o paclitaxel, contudo, há menor frequência de arritmias cardíacas e mialgias.

Ixabepilona

A ixabepilona (Ixempra) é a primeira da classe das epotilonas a ser aprovada para uso no tratamento do câncer de mama. As epotilonas são macrolídeos de um produto de fermentação da mixobactéria *Sorangium cellulosum*. As epotilonas A e B podem deslocar competitivamente o paclitaxel da sua ligação aos microtúbulos e realizar a estabilização desses microtúbulos, causando a parada do ciclo celular. A ixabepilona é um análogo semissintético da epotilona B e estudos foram realizados com este fármaco em câncer de mama resistente ao paclitaxel. Ela está aprovada para monoterapia ou em combinação com a capecitabina no tratamento de pacientes com câncer de mama localmente avançado ou metastático resistentes ao tratamento com uma antraciclina e um taxano.

A principal toxicidade associada à utilização da ixabepilona é a neuropatia periférica de graus III e IV, observada em quase 14% dos pacientes que receberam monoterapia com ixabepilona e em 23% dos pacientes que fizeram seu uso em combinação com a capecitabina. As neuropatias costumavam ser reversíveis com a descontinuidade do tratamento. A neutropenia grave foi frequente em pacientes tratados com a combinação de ixabepilona e a capecitabina. Outros efeitos adversos que ocorrem em mais de 20% dos pacientes tratados incluem a anemia, a leucopenia, a trombocitopenia, a fadiga, as artralgias, as mialgias, a alopecia, as náuseas, os vômitos, a estomatite, a mucosite e a diarreia. A ixabepilona, bem como outras epotilonas (patupilona, KOS-1584 e sagopilona/ZK-EPO) está sendo estudada em outros tumores resistentes.[66]

Outros Agentes

Hidroxiureia

A hidroxiureia inibe a síntese de DNA pelo bloqueio da ação da ribonucleosídeo difosfato redutase, é facilmente absorvida pelo aparelho digestório e se distribui para os tecidos, incluindo o SNC. Sua eliminação ocorre principalmente por via urinária. A hidroxiureia é utilizada principalmente no tratamento da leucemia mieloide crônica resistente ao bussufano e para reduzir o rápido aumento de blastos periféricos na leucemia aguda. A hidroxiureia também é utilizada na doença falciforme e em outras alterações mieloproliferativas, como a *policitemia vera*. Com frequência, doses elevadas produzem mielossupressão e anemia megaloblástica.

Procarbazina

A procarbazina, derivada da metil-hidrazina, foi originalmente sintetizada para ser utilizada como antidepressivo. Este fármaco suprime a mitose e produz defeitos cromossômicos. É inibidor da monoamino-oxidase que apresenta propriedades teratogênicas e carcinogênicas, além de sua atividade antineoplásica. A procarbazina é rapidamente absorvida pelo trato digestório e metabolizada pelo fígado, sendo eliminada pela urina, principalmente na forma de um produto de degradação metabólica. É mais ativa contra a doença de Hodgkin e apresenta eficácia moderada em outros linfomas e no mieloma múltiplo, quando administrada em combinação com agentes alquilantes e alcaloides da vinca. A administração de doses elevadas pode causar náuseas, vômitos e toxicidade hematológica sob a forma de leucopenia e trombocitopenia, que ocorre em 3 a 4 semanas. Como a procarbazina é discreto inibidor da monoamino-oxidase, os pacientes devem ser advertidos sobre o uso concomitante de alimentos ricos em tiramina, antidepressivos, depressores do SNC e outros fármacos que são conhecidos por interagir de forma significativa com os inibidores da monoamino oxidase. Foi relatado que a procarbazina apresenta certo grau de atividade semelhante ao dissulfiram, devendo-se, assim, evitar o uso concomitante de bebidas alcoólicas.

Talidomida

A talidomida (Fig. 42-12) foi usada na Europa e no Canadá na década de 1950 como ansiolítico, antiemético e sedativo, até que se descobriu a causa principal de seus efeitos teratogênicos. Até o momento, esse agente não foi aprovado para uso nos Estados Unidos, devido ao seu potencial de neurotoxicidade irreversível após uso por longo prazo. No final de 1990, a talidomida foi aprovada pela FDA para o tratamento da doença de Hansen (lepra). Desde então, muitas condições adicionais e estados patológicos, como a caquexia relacionada com a AIDS, a artrite reumatoide, a doença do enxerto contra o hospedeiro e o câncer (como o mieloma múltiplo) foram tratados com a talidomida.[6] Seu mecanismo de ação é complexo e ainda não bem compreendido, mas envolve dois efeitos principais: antiangiogênese e modulação do sistema imunológico.

A angiogênese, como relatada anteriormente, é um importante mecanismo para crescimento tumoral e formação de metástases. Com a inibição da angiogênese, as células tumorais ficam sem o fornecimento de nutrientes necessários para sua sobrevivência. Além disso, a talidomida pode a inibir produção do fator

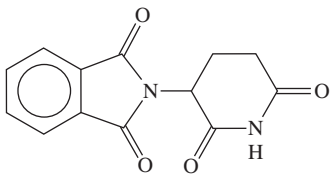


FIGURA **42-12** Fórmula estrutural da talidomida.

de necrose tumoral α, estimular a proliferação de células T e aumentar a liberação de interferona e interleucina-2. Os efeitos antineoplásicos de cada um desses mecanismos são desconhecidos. As taxas de sucesso no tratamento do mieloma múltiplo, como agente isolado, são de 25% a 75%. Os efeitos adversos dose-dependentes mais frequentes incluem sedação, prurido, fadiga e constipação. A utlização da talidomida foi associada ao risco aumentado no desenvolvimento de tromboses; desta forma, recomenda-se que os pacientes recebam tratamento com anticoagulantes enquanto utilizam este fármaco. Devido ao risco de defeitos congênitos, os pacientes e médicos devem ser registrados em um programa de empresas farmacêuticas, para poder receber ou prescrever a talidomida.

Lenalidomida

A lenalidomida é um análogo estrutural da talidomida que apresenta atividade mais potente. Sua utilização está aprovada para o tratamento de segunda linha do mieloma múltiplo em combinação com a dexametasona. O mecanismo de ação da lenalidomida não é bem compreendido. No mieloma múltiplo, a lenalidomida induz a apoptose das células neoplásicas do mieloma, inibe a produção de citocinas na medula óssea que permite o crescimento do mieloma, estimula as células exterminadoras naturais (NK) contra as células neoplásicas do mieloma, diminui a ligação das células neoplásicas do mieloma com as células estromais da medula óssea e estimula a ação da dexametasona. A lenalidomida em combinação com a dexametasona apresenta taxa de resposta de 50% a 60% nos pacientes com mieloma múltiplo.[52] O uso da lenalidomida também está aprovado para o tratamento da síndrome mielodisplásica. Acredita-se que nessa síndrome a lenalidomida inibe o fator de necrose tumoral α, a angiogênese e apresenta efeitos imunomoduladores que estimulam as células $CD4^+$ e $CD8^+$. Mostrou-se mais eficaz em pacientes com a anomalia citogenética da deleção do cromossomo 5q. Os efeitos adversos incluem mielossupressão, fadiga, neuropatia, constipação e sonolência. Quando combinada com a dexametasona, a lenalidomida apresenta risco aumentado de desenvolvimento de trombose venosa profunda; assim, sua utilização deve ser feita em associação com a aspirina ou com anticoagulantes. De forma semelhante à talidomida, os pacientes que recebem a lenalidomida e os médicos que a prescrevem devem estar registrados em um programa destinado à prevenção de defeitos congênitos.

Trióxido de arsênio

O trióxido de arsênio (AS_2O_3) foi estudado, mais recentemente, em estudos clínicos para tratamento da leucemia promieloide aguda em pacientes que sofreram recidiva após o tratamento com quimioterapia padrão e com o ácido all-*trans*-retinoico ou após transplante de medula óssea. As taxas de remissão completa com baixas doses de arsênio foram impressionantes neste grupo de pacientes refratários. Os mecanismos propostos para a atividade deste composto de arsênio incluem a indução da apoptose pela ativação das proteases de cisteína (caspases) e o início da citodiferenciação. Os efeitos adversos relacionados com baixas doses de trióxido de arsênico, em estudos clínicos, consistiram em tontura durante a infusão, fadiga, dor musculoesquelética, hiperglicemia e neuropatia periférica.[62] A frequência de complicações orais deste tratamento é baixa e consiste em dor de garganta, bolhas orais e boca seca. Um efeito colateral raro, mas grave, é o aparecimento da "síndrome do ácido retinoico" (discutida posteriormente). Esta condição pode ser observada em pacientes com leucemia promieloide aguda que receberam o trióxido de arsênio. Os efeitos adversos cardíacos incluem o prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma.[48]

Decitabina e azacitidina

A decitabina e a azacitidina são dois novos agentes que inibem a metilação do DNA. A hipometilação do DNA resulta na reativação de genes que foram anteriormente silenciados, em especial os genes supressores de tumor. A decitabina é uma deoxiciclina derivada do nucleotídeo de citarabina, que inibe o processo de DNA metiltransferase após ser incorporada ao DNA, enquanto a azacitidina pode ser incorporada no DNA e no RNA. A azacitidina também é um análogo nucleotídico e está incorporada no lugar da citidina, onde atua como inibidor direto e irreversível da DNA metiltransferase. Ambos os agentes foram aprovados para o tratamento de alterações mielodisplásicas. Os principais efeitos adversos destes fármacos são a mielossupressão, com trombocitopenia, neutropenia febril e episódios de infecção. Os efeitos adversos gastrintestinais incluem náuseas, vômitos e mucosite. Outros efeitos são as disfunções hepáticas e o aumento da creatinina.[43]

Bifosfonatos

Os bifosfonatos ácido zoledrônico e pamidronato têm sido usados para o tratamento da hipercalcemia das neoplasias malignas e dores ósseas associadas a metástases decorrentes dos carcinomas de mama, próstata, pulmão e do mieloma múltiplo. A utilização desses agentes proporcionou impacto favorável na história natural da doença, melhorando a qualidade de vida, diminuindo a dor e as fraturas ósseas. Os efeitos adversos incluem febre, síndrome gripal, aumento da creatinina sérica, diminuição da função renal e hipocalcemia. O relato mais recente de efeitos adversos associados ao uso rotineiro do ácido zoledrônico e do pamidronato é o desenvolvimento de osteonecrose avascular da mandíbula (Cap. 34).[38]

Agentes de Diferenciação: Retinoides

Várias classes de compostos apresentam potencial *in vitro* e *in vivo* para o efeito de diferenciação em clone maligno, inibindo o crescimento e a proliferação. Entre estes compostos estão os retinoides, incluindo alguns agentes disponíveis comercialmente e/ou experimentais, como o ácido isotretinoico (ácido 13-*cis*-retinoico), o ácido 9-*cis*-retinoico, o ácido all-*trans*-retinoico, o bexaroteno, o etretinato e os arotinoides. Os efeitos dos retinoides resultam de alterações na expressão gênica mediados por receptores intracelulares específicos. Existem duas subfamílias de receptores intracelulares de retinoides: os receptores do ácido retinoide (RARs) e os receptores de retinoide X (RXRs). Cada um desses receptores apresenta três subtipos, designados como *RAR*α, *RAR*α, *RAR*γ, e seus correspondentes *RXR*α, *RXR*β e *RXR*γ. Esses receptores formam dímeros entre si ou com outros receptores, e cada subtipo de receptor ou sua combinação é considerado como um controle único e se sobrepõe ao gene-alvo, regulando, assim, sua transcrição. Os retinoides desempenham importante papel no desenvolvimento normal e no funcionamento fisiológico. Também são capazes de inibir o crescimento celular e induzir a diferenciação e a apoptose em várias linhagens de células tumorais.

Tretinoína

A tretinoína é a formulação comercial do ácido all-*trans*-retinoico. Este fármaco tem sido o agente de diferenciação mais bem-sucedido utilizado no tratamento da leucemia promieloide aguda. Genotipicamente, estes clones leucêmicos têm a característica de translocação entre os braços longos do cromossomo 15 e 17, o que resulta na fusão entre um gene que codifica RARα e um gene conhecido como *pml*. A proteína da fusão *pml*-RAR funciona como um oncogene e bloqueia a diferenciação dos mielócitos na fase promielócito. A tretinoína administrada por via oral induz a diferenciação e a apoptose dos promielócitos malignos. Este agente é metabolizado no fígado e pode induzir o seu próprio metabolismo, levando à diminuição de seus níveis e de seus efeitos clínicos, com sua administração continuada. A tretinoína, semelhante à maioria dos retinoides, é teratogênica. Os efeitos adversos comuns incluem pele seca, descamação, xerostomia e queilite. A toxicidade dose-limitante rara, mas potencialmente fatal, é conhe-

cida como síndrome do ácido retinoico, que consiste em febre, dor torácica, dispneia, hipóxia, infiltrados pulmonares e efusões da pleura e do pericárdio.[14]

Bexaroteno

O bexaroteno é um retinoide que ativa seletivamente os RXRs. A indicação aprovada para o bexaroteno é sua utilização no tratamento de linfoma cutâneo de célula T. Testes *in vitro* e em animais sugerem aplicações potenciais do bexaroteno em outras neoplasias malignas. Este retinoide oral é metabolizado pelo fígado e eliminado principalmente por meio do sistema hepatobiliar. O bexaroteno pode causar grandes alterações lipídicas nos pacientes, exigindo acompanhamento e tratamento. Outros efeitos adversos incluem dores de cabeça, astenia, hipotireoidismo, erupção cutânea, pele seca, leucopenia e náuseas.

Outros retinoides

De todos os retinoides, o ácido isotretinoico (ácido 13-*cis*-retinoico) tem sido submetido a extensas avaliações clínicas. Sua atividade isolada no estabelecimento do câncer é limitada. Este agente tem sido utilizado para reverter a leucoplasia oral em pessoas que fazem uso intenso de tabaco.[36] A duração da resposta clínica é curta e a maioria dos pacientes apresenta recidiva, caso o fármaco seja interrompido. Outros retinoides, como o ácido 9-*cis*-retinoico, que é um pan-agonista para RAR e RXR, estão sendo submetidos a avaliações clínicas para determinar seu papel no tratamento de outros tumores.

Modificadores da Resposta Biológica

A evolução contínua da tecnologia recombinante, que começou no início dos anos 1970, resultou na disponibilidade de agentes utilizados clinicamente, de forma isolada ou em combinação com outros agentes citotóxicos, para modificar as respostas do hospedeiro e ajudar a destruir as células cancerosas. Os modificadores da resposta biológica são conhecidos como a quarta modalidade de tratamento do câncer e utilizados para ajudar a destruir as células cancerosas ou minimizar os efeitos adversos sobre as células normais.

Interferonas

Dois tipos de interferona humana, a interferona alfa-2a e a interferona alfa-2b, foram produzidas pela técnica de DNA recombinante. Ambas são comercializadas para a quimioterapia do câncer. Cada agente constitui uma cadeia proteica com 165 aminoácidos, diferindo entre si em apenas um único resíduo de aminoácido. A forma purificada de interferona α, preparada a partir do plasma humano, também está disponível sob a denominação não patenteada de *interferona alfa-n3*.

Estes agentes exercem propriedades antivirais, imunoestimulantes e antiproliferativas por meio de sua ligação a receptores específicos da membrana celular; no entanto, seu exato mecanismo de ação permanece desconhecido. Atualmente, estes fármacos estão sendo utilizados no tratamento da leucemia de células pilosas, sarcoma de Kaposi, hepatite crônica, leucemia mieloide crônica, melanoma e outros tumores malignos, em combinação com a quimioterapia e como modificadores da resposta biológica em outras situações.[41]

As interferonas são administradas por injeção subcutânea ou intramuscular e apresentam meia-vida plasmática de 4 a 8 horas. São hidrolisadas nos rins e seus metabólitos são reabsorvidos, em grande parte, a partir do filtrado glomerular. As interferonas apresentam capacidade de deprimir a atividade do sistema hepático do CYP450. Vários efeitos adversos foram associados à sua utilização. A maioria dos pacientes apresenta síndrome semelhante à gripe, com febre, calafrios, mialgia, fadiga e dor de cabeça. A perda de apetite também é comum e os pacientes podem apresentar náuseas, vômitos e diarreia. Em poucos pacientes podem ocorrer alterações dermatológicas e do SNC (p. ex., ataxia e confusão).[41]

Aldesleucina

A aldesleucina (interleucina-2 [IL-2]) é um produto recombinante produzido pela engenharia genética de uma cepa de *E. coli*. A IL-2 apresenta inúmeras propriedades imunorreguladoras, incluindo aumento da mitogênese dos linfócitos, citotoxicidade linfoide, indução de células exterminadoras naturais (naturais e ativadas por linfocinas) e indução da produção de interferona γ. A IL-2 é administrada por infusão intravenosa, sendo metabolizada e eliminada pelos rins. A meia-vida plasmática da IL-2 é curta (aproximadamente 90 minutos). Atualmente, a IL-2 é utilizada para o tratamento de pacientes adultos com carcinoma de células renais metastático. Além disso, o tratamento com doses elevadas de IL-2 produziu algumas respostas completas duradouras ou remissões parciais em pacientes com melanoma metastático. As principais toxicidades da IL-2 estão associadas à síndrome de extravazamento capilar, resultando em hipotensão clinicamente significativa, ganho de peso, retenção de líquidos, edema pulmonar e disfunção renal aguda com oligúria ou anúria. Alguns dos efeitos adversos mais comuns (p. ex., calafrios e febre) podem ser reduzidos com pré-medicação apropriada. As erupções pruriginosas são comuns.

Oprelvecina

A interleucina-11 (IL-11) é uma citocina que está expressa *in vivo* em vários tecidos, como medula óssea, cérebro, rins, coração, pulmões, baço, útero e intestino. Esta citosina participa da estimulação dos megacariócitos e seus precursores na medula óssea. Outros importantes fatores de crescimento e citocinas são necessários para a produção e maturação dos megacariócitos. A interleucina-3 atua de forma sinérgica com a IL-11. A oprelvecina é uma IL-11 recombinante produzida de forma semelhante à aldesleucina. A trombocitopenia e a neutropenia são importantes toxicidades que limitam a dose da quimioterapia, podendo, assim, retardar o tratamento ou exigir redução da dose total que é administrada ao paciente.

A prevenção ou a redução da duração e da gravidade da toxicidade da medula óssea permite ao paciente receber o esquema quimioterápico planejado. A IL-11 reduz a toxicidade da medula óssea que ocorre durante a quimioterapia. Como será discutido posteriormente, o filgrastima e o sargramostim podem estimular a produção de glóbulos brancos, mas eles não apresentam nenhum efeito no aumento das plaquetas e na produção dos glóbulos vermelhos. Em vários estudos clínicos aleatórios duplo-cego, a oprelvecina foi utilizada para prevenir a trombocitopenia grave e diminuir a necessidade de transfusões plaquetárias em pacientes com câncer recebendo esquemas quimioterápicos altamente mielossuppressores. A utilização difundida da oprelvecina é limitada pelo seu perfil de efeitos adversos e custo. A administração da oprelvecina leva à retenção de líquidos significativa, que pode causar outras complicações importantes, como edema periférico, anemia dilucional, palpitações, dispneia, dor de cabeça e arritmias atriais. Com frequência também são relatadas cefaleia, mialgia, artralgia e fadiga.

Filgrastima e sargramostima

Os fatores estimuladores de colônias representam um terceiro grupo de modificadores da resposta biológica (além das interferonas e interleucinas) que tiveram efeito clínico no tratamento da doença neoplásica. Estes agentes, o filgrastim (fator estimulador de colônias de granulócitos) e o sargramostim (fator estimulador de colônias de granulócitos/macrófagos) não são citotóxicos. Eles oferecem a vantagem de melhorar a toxicidade hematológica induzida pelos agentes quimioterápicos. Os fatores estimuladores de colônias, injetados por via subcutânea ou por via intravenosa, são aprovados para o tratamento da neutropenia relacionada com a quimioterapia e daquela observada em pacientes submetidos ao transplante de medula óssea. Os fatores de crescimento são capazes de reduzir o período global da neutropenia, o número dos episódios febris e diminuir a necessidade de utilização de antibióticos de amplo espectro. Estes fármacos estão sendo investigados para sua utilização em outras condições clínicas de neutropenia. Além disso, são capazes de mobilizar as células-tronco no sangue periférico para a coleta por separação celular para transplantes de células-tronco após doses elevadas de quimioterapia e radioterapia.

O valor dos fatores de crescimento poderá ser, em última análise, a possibilidade de administrar mais quimioterapia, com menor necessidade de redução da dose devido aos efeitos adversos. Previsivelmente, outros efeitos adversos, como a mucosite, podem

limitar a dose com o escalonamento das dosagens. Os efeitos adversos desses agentes geralmente são os sintomas semelhantes aos da gripe, como febre, calafrios, dor óssea e mialgia. Também foi relatada a ocorrência de pleurite e pericardite.

Palifermina

A palifermina é um fator de crescimento de queratinócitos humanos que se liga ao receptor do fator de crescimento de queratinócitos, resultando em proliferação, diferenciação e migração das células epiteliais. É aprovado pelo FDA para diminuir a incidência e a duração da mucosite oral grave em pacientes com neoplasias hematológicas que estão recebendo terapia com agentes mielotóxicos e precisam de células-tronco hematopoéticas de suporte. Este fator de crescimento injetável é administrado três dias antes e três dias após a quimioterapia. Em um estudo clínico com pacientes que receberam transplante autólogo, a palifermina reduziu a duração da mucosite grau III e IV (proposta pela Organização Mundial de Saúde) de 9 para 6 dias e a sua incidência de 98% para 63%. A palifermina também tem sido estudada para ser utilizada com agentes quimioterápicos, como a fluoruracila, que pode aumentar o risco de mucosite e, para a prevenção da mucosite oral induzida por altas doses de metotrexato, podendo reduzir a incidência, gravidade e duração das lesões.[60] O recente papel da palifermina é evitar ou diminuir a duração da mucosite em pacientes que receberam transplante de células-tronco. Contudo, ainda não apresenta um papel no tratamento da mucosite induzida pela quimioterapia.

Outros enfoques na modificação das respostas biológicas estão sendo explorados em estudos clínicos. O levamisol, um agente anti-helmíntico, apresenta um papel quando associado à fluoruracila no tratamento do câncer de cólon estágio Dukes C, devido aos seus efeitos imunomoduladores. Novas vacinas, citocinas, interleucinas adicionais, fatores estimuladores de colônia e as interferonas estão sendo avaliados isoladamente ou em conjunto com a quimioterapia, para aumentar as respostas contra as doenças neoplásicas.

TERAPIA ANTINEOPLÁSICA-ALVO

Os pesquisadores esforçam-se constantemente para encontrar a "bala mágica" na cura do câncer. No processo de descoberta de novas moléculas com atividade contra o câncer, os mecanismos moleculares e os processos celulares são mais bem compreendidos. A ideia da terapia-alvo específica de uma via molecular no ciclo celular do tumor foi originada das limitações dos antineoplásicos tradicionais, como a toxicidade não seletiva, a resistência aos fármacos e as baixas taxas de êxito. Ao longo dos últimos anos, novos fármacos foram desenvolvidos, que se enquadram na categoria da terapia antineoplásica-alvo e estão resumidos na Tabela 42-2. Os inibidores da tirosina quinase, os Mabs e inibidores de proteossoma com alvo em um receptor específico ou na via de desenvolvimento das células malignas. Eles são utilizados como agente único ou em terapia combinada para erradicar tipos específicos de células tumorais, aumentando as taxas de resposta e atrasando a progressão do câncer.

Inibidores da Tirosina Quinase

Vários inibidores da tirosina quinase (TKs) foram identificados em células malignas e utilizados como alvos para novos fármacos. A superexpressão de TK-EGFR foi identificada em células malignas. Esta glicoproteína alcança a membrana celular e transduz estímulos extracelulares nas respostas intracelulares. Atividade elevada de TK-EGFR foi associada à indução, ao crescimento e ao potencial de metástase das células malignas. A inibição da via de sinalização mediada por TK-EGFR apresentou resultados na supressão do crescimento de tumor (Fig. 42-13). Os fármacos mais efetivos tiveram como alvo a união do receptor de ligação extracelular ou a etapa da fosforilação intracelular. Outro alvo da TK é o Bcr-Abl encontrado na leucemia mieloide crônica. Uma característica deste tipo de leucemia é uma translocação entre dois cromossomos para formar o cromossomo Philadelphia (Ph). Esta translocação ocorre na região do gene do agrupamento do ponto de quebra (*Bcr*) no cromossomo 22 e no proto-oncogene no cromossomo 9, identificado por Abelson como *Abl*. Esta translocação forma o gene de fusão Bcr-Abl, que codifica a TK Bcr-Abl. Outras TKs que foram identificadas para uso em alvos incluem a VEGF-TK; cKit (fator de célula-tronco); FLT3 (TK 3 FMS-similar), que está relacionada com o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), RAS, Src e Raf.[18]

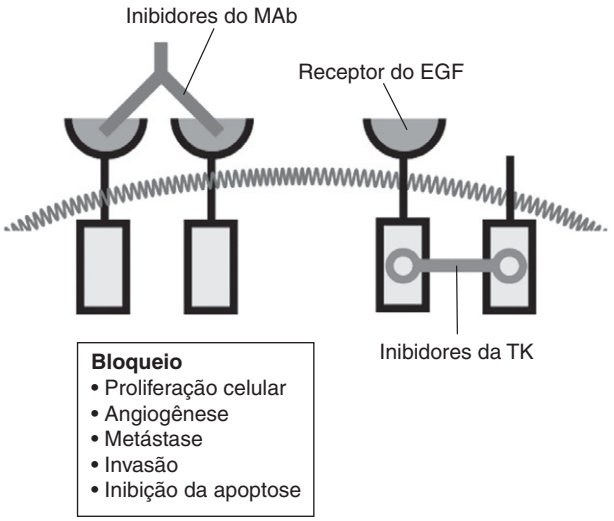


FIGURA **42-13** Inibição do receptor do fator de crescimento epidérmico (*EGF*) e consequente ação sobre as células. *MAb*, anticorpo monoclonal; *TK*, tirosina quinase.

Erlotinibe

O erlotinibe é um agente oral que inibe a TK-EGFR, utilizada na terapia de segunda linha do NSCLC avançado e na terapia de primeira linha do câncer de pâncreas avançado, em associação à gencitabina. O erlotinibe pode ser combinado com a quimioterapia no NSCLC para aumentar as taxas de resposta ou ser oferecido como monoterapia para pacientes com parca resposta terapêutica ou que não estão em condições de receber quimioterapia. Pacientes asiáticos e não fumantes parecem ter maiores benefícios com a terapia com o erlotinibe.[63] No câncer de pâncreas, o erlotinibe mostrou inibir a ativação do EGFR, que inibe a transdução de sinal e a proliferação celular. Apresenta também aumento na atividade da gencitabina e essa associação demonstrou estabilizar a doença. Os efeitos adversos do erlotinibe incluem diarreia e erupção cutânea semelhante à acne, que pode estar associada à sua eficácia.[57]

Imatinibe

O imatinibe é um inibidor da TK que atinge a Bcr-Abl e é administrado por via oral em pacientes com leucemia mieloide crônica e leucemia linfoide aguda Ph^+ (Philadelphia-positivo). Sua estrutura está demonstrada na Figura 42-14. Este agente atua por unir-se ao sítio de ligação do 5′-trifosfato de adenosina, enquanto ele está em posição fechada, causando a finalização da transdução de sinal. O estudo IRIS avaliou o imatinibe no tratamento de primeira linha em pacientes com leucernia mieloide crônica. Neste estudo, 87% dos pacientes que utilizaram o imatinibe obtiveram completa resposta citogenética, e apenas 7% dos pacientes evoluíram para doença avançada, e apresentaram sobrevida global de 89% após 5 anos. Devido a esses resultados, o imatinibe é considerado o tratamento de primeira linha para pacientes com leucemia mieloide crônica. Sua utilização também é eficaz no tratamento de pacientes com leucemia linfoide aguda Philadelphia-positivo, em combinação com a quimioterapia tradicional. As toxicidades mais comuns incluem mielossupressão, edema periférico, náusea, dores gastrintestinais, dor óssea, e eritema.[21] O imatinibe também foi aprovado para o tratamento de segunda linha de tumores gastrintestinais estromais, pois inibe o c-Kit, a

TABELA **42-2**

Terapias-alvo

NOME NÃO PATENTEADO (GENÉRICO)	NOME PATENTEADO (COMERCIAL)	ALVO CELULAR	APLICAÇÃO CLÍNICA	EFEITOS ADVERSOS
Inibidores da Tirosinacinase				
Erlotinibe	Tarceva	EGFR	Câncer de pulmão e câncer pancreático	Eritema cutâneo em forma de acne, diarreia
Imatinibe	Gleevec	Bcr-Abl	LMC, LLA Ph^+, TGIE	Mielossupressão, edema periférico, dores GI, náuseas, dores ósseas, eritema
Dasatinibe	Sprycel	Bcr-Abl	LMC intolerante ou resistente ao imatinibe, LLA Ph^+, TGIE	Mielossupressão, derrames pleurais, náuseas e vômitos
Nilotinibe	Tasigna	Bcr-Abl	LMC intolerante ou resistente ao imatinibe e LLA Ph^+	Mielossupressão, hiperglicemia, aumento da lipase sérica, intervalo QTc prolongado
Lapatinibe	Tykerb	ErbB-1 e ErbB-2	Câncer de mama avançado ou metastático	Náuseas, fadiga, prurido, acne, diarreia
Sorafenibe	Nexavar	VEGF, PDGFR, cKit, FLT3	Carcinoma de células renais	Diarreia, síndrome da mão-pé, hipertensão, neutropenia, fadiga, hipofosfatemia
Sunitinibe	Sutent	VEGF, PDGFR, cKit, FLT3	Carcinoma de células renais, TGIE	Mielossupressão, aumento da lipase sérica, fadiga, náuseas e vômitos, diarreia
Inibidores do Proteassoma				
Bortezomibe	Velcade	Proteassoma 26S	Mieloma múltiplo	Mielossupressão, neuropatia periférica, fadiga, indisposição
Anticorpos Monoclonais				
Rituximabe	Rituxan	CD20	Linfoma	Relacionado com a infusão (calafrios, febre, rubor, náuseas, fadiga, prurido, angioedema)
Trastuzumabe	Herceptin	HER-2/Neu (ErbB-2)	Câncer de mama	Relacionado com a infusão (calafrios, febre, dores de cabeça, náuseas e vômitos, diarreia, tosse/falta de ar, eritema), cardiotoxicidade (cardiomiopatia, ICC)
Gemtuzumabe ozogamicina	Mylotarg	CD33	Leucemia mieloide aguda	Mielossupressão grave, relacionado com a infusão (calafrios, febre, alteração na pressão sanguínea, falta de ar), hepatotoxicidade
Ibritumomabe	Zevalin	CD20	Linfomas	Mielossupressão
Tositumomabe	Bexxar	CD20	Linfomas	Mielossupressão
Alemtuzumabe	Campath	CD52	Leucemia linfoide crônica	Relacionado com a infusão (calafrios, febre, náuseas e vômitos)
Bevacizumabe	Avastin	VEGF	Câncer colorretal	Sangramentos e perfurações GI, retardo na cicatrização de feridas, hipertensão, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, tromboembolismo, hemorragia mucocutânea
Cetuximabe	Erbitux	EGFR	Câncer colorretal e câncer de cabeça e pescoço	Relacionado com a infusão (calafrios, febre, anafilaxia), eritema em forma de acne, doença pulmonar intersticial, hipomagnesemia
Panitumumabe	Vectibix	EGFR	Câncer colorretal	Fibrose pulmonar, hipomagnesemia, eritema, paroníquia
Inibidores da Histona Deacetilase				
Vorinostat (SAHA)	Zolinza	Histona deacetilase	Linfoma cutâneo de células B	Diarreia, fadiga, náusea, aneroxia, embolismo pulmonar, trombocitopenia

LLA, leucemia linfoide aguda; *ICC*, insuficiência cardíaca congestiva; *LMC*, leucemia mieloide crônica; *EGFR*, receptor do fator de crescimento epidérmico, *GI*, gastrintestinal; *TGIE*, tumor gastrintestinal estromal; *PGDF-R*, receptor do fator de crescimento derivado de plaquetas; *Ph^+*, cromossomo Philadelphia-positivo; *VEGF*, fator de crescimento do endotélio vascular.

proteína ABL e o PDGF; que estão superexpressos nas células dos tumores gastrintestinais estromais.

Dasatinibe

O dasatinibe é um inibidor oral duplo das quinases Bcr-Abl/Src. Também mostrou atividade sobre quinases da família Src (SFKs), c-Kit, PDGF e outros. Este fármaco foi o primeiro a ser aprovado para o tratamento da leucemia mieloide crônica e da leucemia linfoide aguda Ph^+ (Philadelphia-positivo) em pacientes resistentes ou intolerantes ao imatinibe. Vários estudos clínicos, denominados START, mostraram perdurável respostas hematológica e citogenética do dasatinibe nestes grupos de pacientes. O dasatinibe mostrou

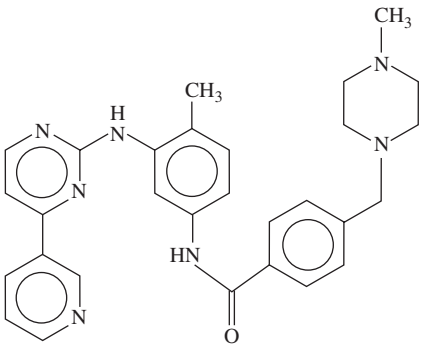


FIGURA **42-14** Fórmula estrutural do imatinibe.

ser eficaz sobre todas as mutações no Bcr-Abl que são resistentes ao imatinibe, exceto a mutação T3151. Os efeitos adversos do dasatinibe incluem neutropenia grau III e IV e trombocitopenia (que geralmente são reversíveis e de fácil tratamento), náuseas e vômitos e retenção hídrica. Os derrames pleurais são comuns, especialmente em pacientes com doença avançada e podem ser tratados com a redução da dose, diuréticos ou esteroides.[56]

Nilotinibe

O nilotinibe é um análogo do imatinibe aprovado para o tratamento de pacientes com leucemia mieloide crônica em fase aguda ou crônica que são intolerantes ou resistentes ao imatinibe. Testes *in vitro* mostraram que o nilotinibe é eficaz sobre todos os tumores imatinibe resistentes, exceto aqueles com mutações em T3151; contudo, apresenta menor atividade sobre os tumores com mutações de alça P. As toxicidades do nilotinibe incluem mielossupressão e alterações bioquímicas, como lipase sérica elevada e hiperglicemia. O nilotinibe também mostrou prolongar o intervalo QTc com outras cardiotoxicicidades, como derrame pericárdico e relato de fibrilação atrial em alguns pacientes.[56]

Lapatinibe

O lapatinibe é um inibidor duplo do ErbB-1 (HER-1) e do ErbB-2 (HER-2), dois receptores da família do EGFR que são comuns no câncer de mama. Está aprovado para o tratamento do câncer de mama metastático avançado ou com superexpressão de ErbB-2 (HER-2), em combinação com a capecitabina. Tem sido usado no tratamento de pacientes refratários ou iniciais, em monoterapia ou em associação a outros quimioterápicos, sendo benéfico em todas essas populações. O lapatinibe também é capaz de atravessar a barreira hematencefálica, sendo um possível tratamento para pacientes com metástases cerebrais. Os efeitos adversos do lapatinibe incluem náuseas, fadiga, prurido, diarreia, acne e pele seca. O lapatinibe apresenta pouca ou nenhuma cardiotoxicidade.[53]

Sorafenibe

O sorafenibe é uma pequena molécula que inibe a TK e é ativo sobre o carcinoma hepático e renal. Este fármaco inibe os receptores de VEGF, PDGF, FLT3 e a família de receptores RAS, incluindo RAF-I e BRAF. Os estudos realizados com o sorafenibe no carcinoma de células renais mostram taxa de resposta parcial baixa, cerca de 10%, mas elevadas taxas de estabilização da doença e aumento na sobrevida sem progresso da doença. Os pacientes que estão recebendo o sorafenibe podem apresentar efeitos adversos como diarreia, síndrome mão-pé, hipertensão, hipofosfatemia, fadiga e neutropenia.[33,46]

Sunitinibe

O sunitinibe é um inibidor, administrado por via oral, de múltiplos alvos, como os receptores de VEGF e PDGF, FLT3 e c-Kit. O sunitinibe foi aprovado para o tratamento do carcinoma avançado de células renais. Foi verificada sua capacidade de estabilizar a doença e aumentar a taxa de sobrevida livre de progressão da doença quando comparado com o placebo ou com a utilização da interferona α. O carcinoma de células renais é de difícil tratamento e o sunitinibe mostrou modesta taxa de resposta em cerca de 30% dos casos. Outra indicação deste fármaco é no tratamento de tumores gastrintestinais estromais em pacientes que não responderam ou são intolerantes ao imatinibe. Os efeitos adversos comuns do sunitinibe incluem neutropenia, trombocitopenia, aumento da lipase, fadiga, náuseas, vômitos e diarreia.[33,46]

Outros locais de inibição das TK estão sendo identificados como alvos para a terapia antineoplásica. O tipifarnibe, agente que no momento está sob estudos clínicos, é inibidor da farnesiltransferase que atua sobre o RAS, um oncogene envolvido em muitos tipos de câncer. Diversos fármacos estão sendo submetidos a estudos clínicos e estão em fase de desenvolvimento.

Inibidores do Proteassoma

Os proteassomas são complexos de proteínas intracelulares essenciais e ubíquos que contêm locais de proteases ativas que degradam muitas proteínas responsáveis pela regulação do ciclo celular, apoptose, transcrição, adesão celular, angiogênese e apresentação de antígeno. O bortezomibe é o único inibidor do proteassoma aprovado e é indicado no tratamento de primeira linha do mieloma múltiplo e como tratamento de segunda linha, no linfoma de células do manto. O bortezomibe inibe o proteassoma 26S, evitando a degradação de proteínas intracelulares, levando assim à ativação de cascatas de sinalização da parada do ciclo celular e da apoptose. Os principais efeitos adversos relatados incluem fadiga, mal-estar, neuropatia periférica e supressão da medula óssea.

Anticorpos Monoclonais

As células malignas, com frequência, expressam um único antígeno em sua superfície, sendo conhecido como antígeno associado ao tumor. Os MAbs são uma imunoglobulina única ou fragmentos específicos direcionados à superfície do antígeno. Estes anticorpos são produzidos *in vitro,* em grandes quantidades, por clones de células plasmáticas imortalizadas. Alguns desses anticorpos foram produzidos na estrutura humana pela tecnologia do DNA recombinante para reduzir a formação de anticorpos anticamundongo humanos e os MAbs podem reduzir as ações de MAbs, iniciando uma reação do tipo alérgico. Outro resultado desejável com o uso da sequência humana, como a porção Fc, é prover sítios de interações para o sistema imunológico humano iniciar o complemento e outras lises de células-alvo imunomediadas. A ligação desses MAbs à superfície do antígeno-alvo pode levar à lise mediada pelo complemento, citotoxicidade celular dependente de anticorpo ou apoptose mediada pela transdução de sinal. As citotoxinas e os radioisótopos também podem ser ligados a estes MAbs, oferecendo mecanismos de ação adicionais, pelos quais esses anticorpos podem ser direcionados para destruir as células malignas. Muitos MAbs estão em estudos clínicos e alguns foram aprovados mais recentemente pela FDA.[28]

Rituximabe

O rituximabe é um anticorpo monoclonal (MAb) quimérico que consiste em uma porção humana e outra de camundongo, cujo alvo é o antígeno CD-20 presente nas células B adultas. O antígeno CD-20 é um excelente alvo para a atuação terapêutica, pois sua fosfoproteína hidrofóbica está presente nas células B adultas, mas não está presente nas células-tronco, plasmócitos e células B imaturas.[27] Este antígeno também participa do início do ciclo e da diferenciação celular. O rituximabe foi aprovado pelo FDA em 1997, e foi o primeiro anticorpo monoclonal no mercado com indicação para tratamento do câncer. Este MAb é utilizado no tratamento dos linfomas foliculares de baixa diferenciação que expressam o antígeno CD-20. Em estudos clínicos, o rituximabe foi efetivo como monoterapia e em combinação com a quimioterapia tradicional, com taxa de resposta total de 48% e 100%, respectivamente.[27]

A justificativa para o uso deste MAb em combinação com a quimioterapia é seu mecanismo de ação único e seu perfil de efeitos adversos. Com a ligação do rituximabe ao antígeno CD-20, inicia-se a lise celular da cascata dependente do complemento e ocorre a citotoxicidade celular dependente do anticorpo. Além disso, o rituximabe apresenta a capacidade de sensibilizar as cé-

lulas resistentes do linfoma humano. Com frequência, o rituximabe é combinado com a quimioterapia no tratamento dos linfomas linfoides que expressam o antígeno CD-20. Em contraste aos efeitos adversos induzidos pela quimioterapia (p. ex., supressão da medula óssea e mucosite), os efeitos adversos mais comuns observados com a utilização do rituximabe estão relacionados com sua infusão e incluem calafrios, febre, rubor, náuseas, fadiga, prurido e angioedema. A gravidade destes efeitos adversos relacionados com a infusão diminui significativamente com infusões subsequentes.[27]

Trastuzumabe

O trastuzumabe é um anticorpo monoclonal humano (MAb) anti-EGFR-2, que está superexpresso em 25% a 30% dos pacientes com câncer de mama.[61] O aumento na expressão desse receptor tem sido associado a tumores mais agressivos, a menores taxas de resposta aos esquemas quimioterápicos tradicionais e, finalmente, à diminuição da sobrevida. O mecanismo de ação deste MAb consiste em pelo menos três efeitos principais: alteração do potencial de sinalização entre o receptor e o núcleo, estímulo do sistema imune dos componentes que atingem e destroem as células tumorais e aumento da atividade citotóxica dos fármacos antineoplásicos. O trastuzumabe é administrado por via intravenosa, em intervalos semanais, por períodos prolongados. Com frequência, sua utilização, especialmente durante a primeira dose, pode induzir a calafrios relacionados com sua administração, febre e rigidez. Outros efeitos adversos comuns incluem dores de cabeça, náuseas, diarreia, vômitos, tosse, falta de ar e erupções cutâneas.[61]

Gentuzumabe ozogamicina

O gentuzumabe ozogamicina é um conjugado de anticorpo monoclonal (MAb) direcionado para o antígeno CD-33 e outro potente agente antineoplásico, a caliqueamicina. Este novo agente foi aprovado mais recentemente pela FDA para o tratamento da leucemia mieloide aguda em pacientes idosos que não toleram o uso dos esquemas tradicionais. O antígeno CD-33 é uma glicoproteína presente na maioria das células da leucemia mieloide aguda, no entanto, não está presente nas células-tronco normais, que são necessárias para o reparo da medula óssea. A descoberta de um MAb direcionado contra esses antígenos leucêmicos possibilitou a utilização de um antibiótico muito citotóxico (a caliqueamicina). A caliqueamicina é uma pequena molécula que contém duas porções, uma região *enediina* e uma extremidade de carboidrato, permitindo a ligação com a fenda menor do DNA. Isto resulta na interrupção da dupla fita do DNA.

Desde 1970, este grupo de potentes agentes tem sido estudado *in vitro* e em estudos animais, mas não pode ser utilizado na prática clínica por causa de sua toxicidade grave e não seletiva. O papel deste MAb é fornecer este potente fármaco antineoplásico para a célula leucêmica, que se liga ao fármaco e, subsequentemente, apresenta o fármaco ativo. Quando dentro da célula, a caliqueamicina encontra uma via para o núcleo e se liga ao DNA. Esta atividade é ilustrada na Figura 42-15. A maioria dos pacientes apresenta efeitos adversos relacionados com sua administração, tais como calafrios, febre, alterações da pressão arterial e falta de ar. Os efeitos adversos adicionais que ocorrem dias após a administração do fármaco incluem hepatotoxicidade e toxicidade grave na medula óssea, que pode persistir de quatro a seis semanas. Nos estudos clínicos realizados, a incidência de mucosite grave é de quase 4%.[34]

Ibritumomabe e tositumomabe

Dois radioimunoconjugados estão disponíveis para o tratamento de neoplasias malignas linfoides. O tositumomabe e o ibritumomabe são MAbs murinos anti-CD-20 que se dirigem ao mesmo antígeno do rituximabe. O radionuclídeo iodo-131 conjugado ao tositumomabe e o ítrio-90, conjugado ao ibritumomabe, proporcionam mecanismo de citotoxicidade adicional. A fonte radiativa permite maior efeito cruzado, irradiando as células próximas do linfoma maligno que não expressam o antígeno CD-20. Também pode ser fonte de radiação para grandes agrupamentos tumorais nos quais a circulação de sangue é incapaz de distribuir os MAbs para a maioria das células. Esses MAbs foram utilizados em linfomas não Hodgkin refratários indolentes, com taxas satisfatórias de resposta total.

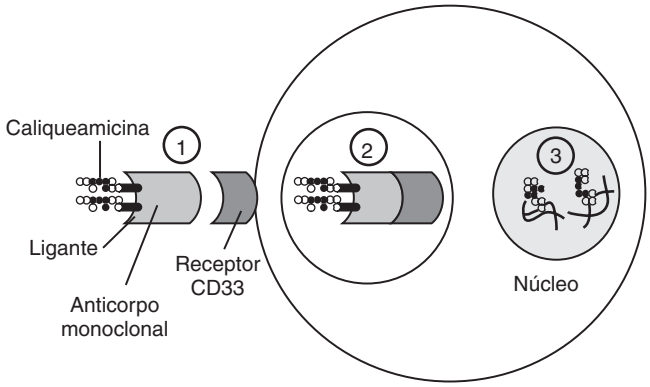


FIGURA **42-15** Gentuzumabe ozogamicina conjugada e seu mecanismo de ação. As três etapas principais são: (1) ligação ao receptor CD33 e internalização do complexo receptor; (2) transporte da caliqueamicina para o núcleo, e (3) ligação da caliqueamicina ao DNA, o que provoca quebras no filamento de DNA.

O perfil de toxicidade desses radioimunoconjugados é semelhante, com a toxicidade hematológica sendo a mais comum (p. ex., trombocitopenia e neutropenia). O início da mielossupressão é retardado, com início de diminuição (nadir) na função da medula óssea em 30 a 40 dias. A vantagem do ibritumomabe/ítrio-90 é a meia-vida mais curta do ítrio-90, permitindo uso mais fácil em ambiente ambulatorial e maior penetração da radiação no tratamento de linfomas volumosos, quando comparado ao rituximabe administrado isoladamente.[55] O radioisótopo iodo-131, associado ao tositumomabe, exige mais precauções de segurança devido à emissão de radiações γ e também β.

Alentuzumabe

O alentuzumabe é um anticorpo monoclonal humano que tem como alvo o antígeno CD-52 encontrado em linfócitos B e T, induzindo a fixação do complemento, a citotoxicidade mediada por células e a apoptose. O antígeno CD-52 não está presente em células progenitoras. As complicações infecciosas são os efeitos adversos mais significativos associados à terapia por infusão. Outros efeitos adversos frequentes incluem febre, calafrios, náuseas e vômitos. O alentuzumabe pode proporcionar terapia de terceira linha para os pacientes com leucemia linfoide crônica que foram tratados com agentes alquilantes e não responderam à terapia com fludarabina.[19]

Bevacizumabe

O bevacizumabe é um anticorpo monoclonal recombinante humano direcionado contra o VEGF, o qual é necessário para a formação de vasos sanguíneos e produzido por várias células malignas. A inibição do VEGF diminui a angiogênese e aumenta a permeabilidade do tumor aos quimioterápicos. A adição deste MAb à quimioterapia no tratamento do câncer colorretal metastático aumentou a taxa de resposta final e prolongou a sobrevida média em 5 meses, melhorando esta em 15,6 meses, sem o bevacizumabe, e para 20,3 meses em combinação com o esquema que se baseia na fluoruracila. Além de sua utilização no câncer colorretal, o bevacizumabe tem sido estudado para uso em combinação com a quimioterapia nos carcinomas de células renais, no câncer de ovário, no NSCLC e no câncer de mama.

O FDA aprovou a utilização do bevacizumabe com quimioterapia para o NSCLC e para o câncer de mama metastático Her-2 negativo. A combinação entre o bevacizumabe e o paclitaxel tem prolongado a sobrevida livre de progressão da moléstia, mas não a sobrevida total.[45] O bevacizumabe deve ser evitado em pacientes com câncer de pulmão de células escamosas devido ao aumento do risco de sangramento no pulmão. Também não deve ser utilizado no período de cerca de 28 dias após cirurgia de grande porte

em função das preocupações sobre a cicatrização das feridas cirúrgicas. Outros efeitos adversos incluem hemorragia e perfuração gastrintestinal, hipertensão arterial que exija tratamento médico, síndrome nefrótica, insuficiência cardíaca, síndrome da leucoencefalopatia posterior reversível, tromboembolismo e hemorragia mucocutânea.

Cetuximabe

O cetuximabe é um anticorpo monoclonal quimérico direcionado ao EGFR, que está superexpresso em vários tumores malignos, como NSCLC, câncer de cabeça e pescoço e colorretal. Foi aprovado primeiramente para utilização na terapia do câncer colorretal metastático associado ao irinotecano. Recentemente, foi aprovado para uso em combinação com a radioterapia para os carcinomas de células escamosas da cabeça e do pescoço localmente ou regionalmente avançados. A combinação entre o cetuximabe e a radiação, quando comparada com a radiação isolada, pode quase dobrar a sobrevida dos pacientes com certos tipos de tumores de cabeça e pescoço.[4] A ligação do cetuximabe ao bloqueio da fosforilação e ativação do EGFR e as quinases associadas a receptores resulta na inibição do crescimento celular e na indução da apoptose. O EGFR é expresso em muitos tecidos epiteliais normais, incluindo a pele e os folículos pilosos, e isso explica os efeitos adversos comuns com erupções cutâneas semelhantes à acne associadas ao uso do cetuximabe. Outros efeitos adversos incluem doença intersticial pulmonar, hipomagnesemia e reações relacionadas com a infusão.

Panitumumabe

O panitumumabe é um anticorpo monoclonal humano produzido em camundongos transgênicos que tem como alvo o EGFR. É aprovado para o tratamento de câncer colorretal que progrediu após tratamento com agentes quimioterápicos, como a fluoruracila, a oxaliplatina e o irinotecano. A vantagem teórica deste MAb com relação ao cetuximabe é a menor incidência de reações à infusão, de forma que nenhuma pré-medicação seja necessária. O perfil de toxicidade pulmonar inclui fibrose, hipomagnesemia, paroníquia e, semelhante a muitos outros inibidores do EGFR, toxicidades dermatológicas.

Inibidores de Histona Deacetilase

A acetilação e desacetilação são importantes na regulação da expressão gênica, tornando os genes mais ou menos disponíveis para a transcrição. As histonas deacetilases (HDAC) são enzimas que juntam o DNA ao redor das histonas e reduzem a transcrição genética. Foi demonstrado que a desregulação da acetilação das histonas tem função no desenvolvimento de vários tumores malignos sólidos e hematológicos pela ativação de oncogenes que bloqueiam a apoptose ou inibem outras vias celulares. Os inibidores da HDAC são usados para inibir a transcrição de oncogenes e para reativar a apoptose, a diferenciação celular e os genes supressores de tumor. Eles também bloqueiam a parada na transição do ciclo celular nas fases G_1 e G_2-M, partem a cromatina e podem inibir a angiogênese. Existem vários inibidores da HDAC em estudos clínicos. O vorinostate (SAHA) mostrou atividade em vários tipos de câncer e foi aprovado para o tratamento do linfoma cutâneo de células T progressivo ou refratário.[23] Em um estudo da fase IIB, o vorinostate demonstrou taxa de resposta total de 29,7%, com 29,5% de resposta em pacientes com linfoma cutâneo de células T em estágio IIB ou superior. O tempo de progressão total foi 4,9 meses em média e superior a 9,8 meses para a fase IIB ou maior nos pacientes estudados. Os efeitos adversos incluem diarreia, fadiga, náuseas, anorexia, embolia pulmonar e trombocitopenia.[50]

TRATAMENTO DE COMBINAÇÃO

Os fármacos discutidos anteriormente são raramente utilizados de forma independente no tratamento de um tumor específico. O coriocarcinoma é um dos poucos tumores malignos que podem ser tratados com um único agente (a doxorrubicina). A resistência das células tumorais à quimioterapia pode explicar a discreta resposta inicial e as recidivas durante o tratamento. Uma hipótese para a resistência tumoral foi proposta por Goldie & Coldman,[25] podendo ser própria ou adquirida. Possíveis mecanismos de resistência adquirida incluem defeitos nas células resistentes e no transporte e na ativação de pró-fármaco quimioterápico para as espécies ativas. Além disso, também pode estar envolvida a alteração do reparo do DNA, a amplificação gênica, a alteração do reservatório de nucleotídeos, o aumento das vias de recuperação e o desenvolvimento de resistência pleiotrópica aos fármacos ou resistência a múltiplas drogas. A investigação está em curso para melhor entendimento e capacidade para atingir a resistência tumoral.

O atual enfoque quimioterápico para a prevenção da resistência é semelhante à abordagem descrita para a quimioterapia de combinação: (1) uso de agentes com diferentes especificidades para o ciclo celular, mecanismos de ação, toxicidade e potencial combinação sinérgica; e (2) administração dos fármacos em cursos intermitentes e nas doses máximas toleradas, para elevar ao máximo a destruição celular, permitir a recuperação do hospedeiro e evitar intervalos prolongados sem os fármacos. A intensidade de dose de um esquema é uma variável bem reconhecida para resposta e cura nos tumores sensíveis. A utilização de esquemas alternados sem resistência cruzada pode melhorar os resultados, como observados com o esquema ABVD (A, adriamicina [doxorrubicina]; B, bleomicina; V, vimblastina e D, dacarbazina) alternando-o mensalmente com o esquema tradicional MOPP (M, mecloretamina; O, Oncovin [vincristina]; P, procarbazina; P, prednisona) para o tratamento da doença de Hodgkin avançada. Este esquema tornou-se mais dose-intensivo, combinando-se os dois esquemas com um ciclo mensal do programa híbrido MOPP/ABV.[11] Os esquemas definitivos de dose intensiva incluem a quimioterapia em doses elevadas, com ou sem irradiação, exigindo transplante de medula óssea ou reinfusão de células-tronco periféricas para recuperação do hospedeiro da aplasia medular completa. Os agentes antineoplásicos também apresentam melhor resultado quando utilizados em combinação com a radioterapia e com a cirurgia para o tratamento de tumores, como os carcinomas de cabeça e pescoço. Os esquemas de combinação contendo cisplatina e fluoruracila estão sendo utilizados simultaneamente com a radioterapia, para tornar o tecido radiossensível e, como adjuvante pós-operatório, para destruir as micrometástases que podem permanecer durante a cirurgia local.

O enfoque da terapia-alvo está sendo incorporado por meio da combinação com os agentes quimioterápicos tradicionais, pois estes apresentam mecanismo distinto para destruir as células tumorais. A associação do rituximabe com o CHOP (C, ciclofosfamida; H, hidroxidaunomicina; O, Oncovin [vincristina]; P, prednisona) para o linfoma não Hodgkin demonstrou ser mais eficaz do que a quimioterapia isolada e se tornou o tratamento de escolha. Outras combinações, especialmente com os inibidores da TK e a quimioterapia, não demonstraram nenhum benefício adicional. Estudos adicionais são necessários para estabelecer a função da combinação entre a terapia-alvo e a quimioterapia no tratamento do câncer. Muitos desses novos agentes-alvo específicos são fármacos de uso oral e oferecem a possibilidade de tratamento a longo prazo das neoplasias malignas.

Potencial de Interações Medicamentosas e Contraindicações Relativas

A maioria dos fármacos antineoplásicos apresenta estreito índice terapêutico. Embora as interações medicamentosas possam aumentar ou diminuir os efeitos dos antineoplásicos e resultar no avanço ou na falha da terapêutica, essas interações podem também aumentar ou diminuir o perfil dos efeitos adversos desses fármacos. Desta forma, é necessário cautela na administração de outros agentes terapêuticos em pacientes submetidos a ativa terapia antineoplásica. As interações podem ocorrer entre os fármacos antineoplásicos e aqueles sem efeitos antineoplásicos. Um exemplo é a contraindicação relativa do uso dos AINEs, como o ibuprofeno, a aspirina e outros, em pacientes que podem desenvolver trombocitopenia pela mielossupressão decorrente da utilização dos agentes antineoplásicos. Os AINEs podem afetar a função plaquetária e aumentar a irritação gastrintestinal e o risco de hemorragia em pacientes com baixa contagem de plaquetas. Outras interações

medicamentosas podem ocorrer devido a alterações na absorção, depuração ou eliminação dos fármacos antineoplásicos; alterações nas proteínas de ligação; ou por meio da indução ou inibição das isoenzimas do sistema CYP450 que metabolizam o próprio antineoplásico ou os seus metabólitos.

Ainda não foram identificadas todas as vias metabólicas e as interações dos agentes antineoplásicos. Muitos agentes antineoplásicos são substratos para o metabolismo das isoenzimas CYP3A4, CYP2B6 e CYP2D6. A utilização concomitante de um agente antineoplásico e de inibidores dessas ou de outras isoenzimas hepáticas pode causar atraso na eliminação do agente antineoplásico, reforçando assim sua atividade ou toxicidade. Exemplos de inibidores da isoenzima CYF3A4 são os antifúngicos (fluconazol e cetoconazol) que são comumente utilizados e podem, possivelmente, aumentar os níveis sanguíneos da ciclofosfamida (um substrato de uma isoenzima CYP3A4). Este agente antineoplásico também é metabolizado pela isoenzima CYP2B6, e assim o metabolismo da ciclofosfamida, que é afetado apenas parcialmente pelos efeitos inibitórios desses antifúngicos. A eritromicina, um antibiótico, pode aumentar a toxicidade de vincristina, possivelmente pela inibição do metabolismo da vincristina pelo CYP3A4. Embora muitos analgésicos sejam substratos do metabolismo realizado pelas isoenzimas CYP, não foram relatadas interações medicamentosas clinicamente significativas dos efeitos da isoenzima CYP sobre estes analgésicos e os fármacos antineoplásicos.

Vários fármacos antineoplásicos são eliminados pelos rins. Os fármacos nefrotóxicos podem aumentar a toxicidade desses agentes pelo atraso na eliminação desses fármacos. O metotrexato é um antimetabólito antifolato com amplo espectro de atividade, é um ácido fraco com eliminação por secreção tubular renal. A depuração renal pode ser reduzida por fármacos que inibem a secreção tubular de metotrexato e competem com a secreção, ou pela diminuição do fluxo sanguíneo renal, resultante da inibição da síntese das prostaglandinas. Os fármacos que diminuem a eliminação do metotrexato incluem salicilatos, probenecida, sulfonamidas, penicilinas e alguns AINEs. Os efeitos tóxicos associados à eliminação tardia de metotrexato consistem em pancitopenia e mucosite. O risco dessa interação é menor quando o metotrexato é utilizado em doses baixas, como no tratamento da artrite. Durante tratamento com metotrexato, o acetaminofeno ou o celecoxibe e os inibidores da cicloxigenase-2, devem ser considerados como alternativas para substituição dos salicilatos ou de outros AINEs, sendo utilizados como agentes analgésicos não narcóticos.

Algumas interações resultam de mecanismos farmacodinâmicos. A procarbazina é um fraco inibidor da monoamino-oxidase. Alguns cuidados devem ser tomados na administração de simpatomiméticos de ação indireta enquanto o paciente estiver recebendo a procarbazina, para evitar episódios hipertensivos potencialmente importantes. Os simpatomiméticos de ação direta, como epinefrina, isoproterenol e noradrenalina não parecem interagir da mesma forma. A ingestão de álcool concomitante com a procarbazina pode resultar em reação semelhante ao uso do dissulfiram, apresentando rubor facial, dores de cabeça, náuseas e hipotensão.

Outros fármacos com interações prejudiciais incluem a utilização da varfarina com alguns agentes antineoplásicos, como 5-fluoruracila, capecitabina e ifosfamida; desta forma, o monitoramento do tempo de protrombina é necessário para evitar a hemorragia que pode ameaçar a vida. Várias interações foram relatadas e devem ser consideradas com relação a outras interações que podem resultar em reações clinicamente significativas. Nem todas as interações medicamentosas exigem prevenção destes agentes terapêuticos. Em alguns casos, a dose pode ser ajustada e os pacientes monitorados para minimizar o risco.

IMPLICAÇÕES NA ODONTOLOGIA

Os fármacos antitumorais atualmente disponíveis não podem distinguir entre as células malignas e as células em divisão normal e são potencialmente nocivos para ambas. A boca, em virtude da rápida renovação celular da mucosa oral, da exposição diária dos tecidos orais a pequenos traumatismos e presença de extensa microflora potencialmente infecciosa, está em especial risco no desenvolvimento de toxicidade medicamentosa. Os efeitos adversos incluem estomatite, hemorragia, infecção aguda e crônica e rápida progressão de cáries e de perda óssea periodontal. Além disso, a dor associada a estas condições pode prejudicar a nutrição. Essas questões e o seu tratamento são discutidos em detalhes no Capítulo 50.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Balis FM, Poplack DG: Central nervous system pharmacology of antileukemic drugs. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 11:74-86, 1989.
2. Bennett JM, Reich SD: Bleomycin. *Ann Intern Med* 90:945-948, 1979.
3. Beran M, Kantarjian H: Results of topotecan-based combination therapy in patients with myelodysplastic syndrome and chronic myelomonocytic leukemia. *Semin Hematol* 36:3-10, 1999.
4. Bonner JA, Harari PM, Giralt J, et al: Radiotherapy plus cetuximab for squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 354:567-578, 2008.
5. Buzdar AU, Powell KC, Legha SS, et al: Treatment of advanced breast cancer with aminoglutethimide after therapy with tamoxifen. *Cancer* 50:1708-1712, 1982.
6. Calabrese L, Fleischer AB: Thalidomide: current and potential clinical applications. *Am J Med* 108:487-496, 2000.
7. Cassidy J: Review of oxaliplatin: an active platinum agent in colorectal cancer. *Int J Clin Pract* 54:399-402, 2000.
8. Clemett D, Lamb HM: Exemestane: a review of its use in postmenopausal women with advanced breast cancer. *Drugs* 59:1279-1296, 2000.
9. Cohen MH, Johnson JR, Justice R, et al: FDA drug approval summary: nelarabine (Arranon) for the treatment of T-cell lymphoblastic leukemia/lymphoma. *Oncologist* 13:709-714, 2008.
10. Comer AM, Goa KL: Docetaxel: a review of its use in non-small cell lung cancer. *Drugs Aging* 17:53-80, 2000.
11. Connors JM, Klimo P: MOPP/ABV hybrid chemotherapy for advanced Hodgkin's disease. *Semin Hematol* 24(2 Suppl 1):35-40, 1987.
12. Curran CF, Narang PK, Reynolds RD: Toxicity profile of dexrazoxane (Zinecard, ICRF-187, ADR-529, NSC-169780), a modulator of doxorubicin cardiotoxicity. *Cancer Treat Rev* 18:241-252, 1991.
13. Damon LE, Cadman EC: The metabolic basis for combination chemotherapy. *Pharmacol Ther* 38:73-127, 1988.
14. Degos L, Dombret H, Chomienne C, et al: All-*trans*-retinoic acid as a differentiating agent in the treatment of acute promyelocytic leukemia. *Blood* 85:2643-2653, 1995.
15. DeVita VT Jr, Young RC, Canellos GP: Combination versus single agent chemotherapy: a review of the basis for selection of drug treatment of cancer. *Cancer* 35:98-110, 1975.
16. Dooley M, Goa KL: Capecitabine. *Drugs* 58:69-76, 1999.
17. Dougherty TE, White A: Influence of hormones on lymphoid tissue structure and function: the role of the pituitary adrenotrophic hormone in the regulation of the lymphocytes and other cellular elements of the blood. *Endocrinology* 35:1-14, 1944.
18. Druker BJ, Talpaz M, Resta DJ, et al: Efficacy and safety of a specific inhibitor of the BCR-ABL tyrosine kinase chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med* 344:1031-1037, 2001.
19. Dyer MJ: The role of CAMPATH-1 antibodies in the treatment of lymphoid malignancies. *Semin Oncol* 26(Suppl 14):52-57, 1999.
20. Farber S, Diamond LK, Mercer RD, et al: Temporary remissions in acute leukemia in children produced by folic acid antagonist, 4-aminopteroyl-glutamic acid (aminopterin), *N Engl J Med* 238:787-793, 1948.
21. Fausel C: Targeted chronic myeloid leukemia: seeking a cure. *Am J Health Syst Pharm* 64(Suppl 15):S9-15, 2007.
22. Figgitt DP, Wiseman LR: Docetaxel: an update of its use in advanced breast cancer. *Drugs* 59:621-651, 2000.
23. Fouladi M: Histone deactylase inhibitors in cancer therapy. *Cancer Invest* 24:521-527, 2006.
24. Gandhi V, Plunkett W: Clofarabine and nelarabine: two new purine nucleoside analogs. *Curr Opin Oncol* 18:584-590, 2006.
25. Goldie JH, Coldman AJ: The genetic origin of drug resistance in neoplasms: implications for systemic therapy. *Cancer Res* 44:3643-3653, 1984.
26. Graves T, Hooks MA: Drug-induced toxicities associated with high dose cytosine arabinoside infusions. *Pharmacotherapy* 9:23-28, 1989.
27. Grillo-Lopez AJ, White CA, Varns C, et al: Overview of the clinical development of rituximab: first monoclonal antibody approved for the treatment of lymphoma. *Semin Oncol* 26(Suppl 14):66-73, 1999.

28. Hainsworth JD: Monoclonal antibody therapy in lymphoid malignancies. *Oncologist* 5:376-384, 2000.
29. Hammond LA, Eckardt JR, Baker SD, et al: Phase I and pharmacokinetic study of temozolomide on a daily-for-5-days schedule in patients with advanced solid malignancies. *J Clin Oncol* 17:2604-2613, 1999.
30. Hande KR: Etoposide: four decades of development of a topoisomerase II inhibitor. *Eur J Cancer* 34:1514-1521, 1998.
31. Heinemann V: Gemcitabine: progress in the treatment of pancreatic cancer. *Oncology* 60:818, 2001.
32. Henriksson R, Grankvist K: Interactions between anticancer drugs and other clinically used pharmaceuticals: a review. *Acta Oncol* 28:451-462, 1989.
33. Hiles JJ, Kolesar JM: Role of sunitinib and sorafenib in the treatment of metastatic renal cell carcinoma. *Am J Health Syst Pharm* 65:123-131, 2008.
34. Hinman LM, Hamann PR, Wallace R, et al: Preparation and characterization of monoclonal antibody conjugates of the calicheamicins: a novel and potent family of antitumor antibiotics. *Cancer Res* 53:3336-3342, 1993.
35. Hodes ME, Rohn RJ, Bond WH: Vincaleukoblastine, I: preliminary clinical studies. *Cancer Res* 20:1041-1049, 1960.
36. Hong WK, Endicott J, Itri LM, et al: 13-*cis*-retinoic acid in the treatment of oral leukoplakia. *N Engl J Med* 315:1501-1505, 1986.
37. Hood MA, Finley RS: Fludarabine: a review. *DICP Ann Pharmacother* 25:518-524, 1991.
38. Ibrahim T, Barbanti G, Giorgio-Marrano G, et al: Osteonecrosis of the jaw in patients with bone metastases treated with bisphosphonates: a retrospective study. *Oncologist* 13:330-336, 2008.
39. Jain KK: Evaluation of mitoxantrone for the treatment of multiple sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 9:1139-1149, 2000.
40. Johnson IS, Wright H, Svoboba G, et al: Antitumor principles derived from Vinca rosea Linn, I: vincaleukoblastine and leurosine. *Cancer Res* 20:1016-1022, 1960.
41. Jonasch E, Haluska FG: Interferon in oncological practice: review of interferon biology, clinical applications, and toxicities. *Oncologist* 6:34-55, 2001.
42. Kemp G, Rose P, Lurain J, et al: Amifostine pretreatment for protection against cyclophosphamide-induced and cisplatin-induced toxicities: results of a randomized control trial in patients with advanced ovarian cancer. *J Clin Oncol* 14:2101-2112, 1996.
43. Kuykendall JR: 5-azacytidine and decitabine monotherapies of myelodysplastic disorders. *Ann Pharmacother* 39:1700-1709, 2005.
44. Liekens S, Clercq ED, Neyts J: Angiogenesis: regulators and clinical applications. *Biochem Pharmacol* 61:253-270, 2001.
45. Miller K, Wang M, Gralow J, et al: Paclitaxel plus bevacizumab verus paclitaxel alone for metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 357:2666-2676, 2007.
46. Motzer R, Bukowski RM: Targeted therapy for metastatic renal cell carcinoma. *J Clin Oncol* 24:5601-5608, 2006.
47. Njar VC, Brodie AM: Comprehensive pharmacology and clinical efficacy of aromatase inhibitors. *Drugs* 58:233-255, 1999.
48. Novick SC, Warrell RP Jr: Arsenicals in hematologic cancers. *Semin Oncol* 27:495-501, 2000.
49. Ohe Y, Ichinose Y, Nakagawa K, et al: Efficacy and safety of two doses of pemetrexed supplemented with folic acid and vitamin B_{12} in previously treated patients with non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res* 14:4206-4212, 2008.
50. Olsen EA, Kim YH, Kuzel TM, et al: Phase IIB multicenter trial of vorinostat in patients with persistent, progressive, or treatment refractory cutaneous T-cell lymphoma. *J Clin Oncol* 25:3109-3115, 2007.
51. Onrust SV, Wiseman LR, Goa KL: Epirubicin: a review of its intravesical use in superficial bladder cancer. *Drugs Aging* 15:307-333, 1999.
52. Palumbo A, Miguel JS, Sonneveid P, et al: Lenolidamide: a new therapy for multiple myeloma. *Cancer Treat Rev* 34:283-291, 2008.
53. Petrelli F, Cabiddu M, Cazzaniga ME, et al: Targeted therapies for the treatment of breast cancer in the post-trastuzumab era. *Oncologist* 13:373-381, 2008.
54. Pinedo HM, Peters GFJ: Fluorouracil: biochemistry and pharmacology. *J Clin Oncol* 6:1653-1664, 1988.
55. Press OW: Radiolabeled antibody therapy of B-cell lymphomas. *Semin Oncol* 26(Suppl 14):58-65, 1999.
56. Ramirez P, DiPersio JF: Therapy options in imatinib failures. *Oncologist* 13:424-434, 2008.
57. Rocha-Lima CM: New directions in the management of advanced pancreatic cancer: a review. *Anticancer Drugs* 19:435-446, 2008.
58. Rothenberg ML: Irinotecan (CPT-11): recent developments and future directions—colorectal cancer and beyond. *Oncologist* 6:66-80, 2001.
59. Rummel MJ, Al-Batran SE, Kim SZ, et al: Bendamustine plus rituximab is effective and has a favorable toxicity profile in the treatment of mantle cell and low-grade non-Hodgkins's lymphoma. *J Clin Oncol* 23:3383-3389, 2005.
60. Schmidt E, Thoennissen NH, Rudat A, et al: Use of palifermin for the prevention of high-dose methotrexate-induced oral mucositis. *AnnOncol* 19(9):1644-1649, 2008.
61. Shak S: Overview of the trastuzumab (Herceptin) anti-HER2 monoclonal antibody clinical program in HER2 overexpressing metastatic breast cancer. *Semin Oncol* 26(Suppl 12):71-77, 1999.
62. Soignet SL, Maslak P, Wang ZG, et al: Complete remission after treatment of acute promyelocytic leukemia with arsenic trioxide. *N Engl J Med* 339:1341-1348, 1998.
63. Thatcher N: The place of targeted therapy in the patient management of non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* 57(S2):S18-S23, 2007.
64. Thomas X, Archimbaud E: Mitoxantrone in the treatment of acute myelogenous leukemia: a review. *Hematol Cell Ther* 39:63-74, 1997.
65. Toso C, Lindley C: Vinorelbine: a novel vinca alkaloid. *Am J Health Syst Pharm* 52:1287-1304, 1995.
66. Vahdat L: Ixabepilone: a novel antineoplastic agent with low susceptibility to multiple tumor resistance mechanisms. *Oncologist* 13:214-222, 2008.
67. Weiss RB: Streptozocin: a review of its pharmacology, efficacy, and toxicity. *Cancer Treat Rep* 66:427-438, 1982.
68. Wozniak AJ: Single-agent vinorelbine in the treatment of non-small cell lung cancer. *Semin Oncol* 26(Suppl 16):62-66, 1999.
69. Yung AW, Prados MD, Yaya-Tur R, et al: Multicenter phase II trial of temozolomide in patients with anaplastic astrocytoma or anaplastic oligoastrocytoma at first relapse. *J Clin Oncol* 17:2762-2771, 1999.

BIBLIOGRAFIA

Abeloff MD, Armitage JO, Niederhuber JE, et al, editors: *Clinical oncology*, ed 4, Philadelphia, 2008, Churchill Livingstone.

Chabner BA, Longo DL, editors: *Cancer chemotherapy and biotherapy: principles and practice*, ed 4, Philadelphia, 2006, Lippincott-Williams & Wilkins.

Chu E, Devita VT Jr: Physicians' cancer chemotherapy drug manual 2008, Boston, 2008, Jones & Bartlett Publishers.

DeVita VT Jr, Hellman S, Rosenberg SA, editors: *Cancer: principles and practice of oncology*, ed 8, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins.

Fischer DS, Knobf MT, Durivage HJ, et al, editors: *The cancer chemotherapy handbook*, ed 6, Philadelphia, 2003, Mosby.

Perry MC, editor: *The chemotherapy source book*, ed 4, Philadelphia, 2008, Lippincott Williams & Wilkins.

Solimando DA Jr: Drug information handbook for oncology: a complete guide to combination chemotherapy regimens, ed 7, Ohio, 2008, Lexi-Comp.

CAPÍTULO 43

Álcoois Alifáticos

FRANK J. DOWD

Os álcoois alifáticos de valor terapêutico são o álcool etílico (etanol) e o álcool isopropílico. O metanol e o etilenoglicol, este último um diidroxi álcool, são principalmente de interesse toxicológico. O propileno glicol, outro diidroxi álcool, é útil como um aditivo alimentar e na composição de fármacos. O isopentanol é um dos álcoois de cadeia mais longa encontrados em baixas concentrações em bebidas alcoólicas. A principal utilidade médica do álcool etílico e isopropílico é a desinfecção tópica, como discutido no Capítulo 46. Embora o etanol tenha aplicação clínica limitada, como a maioria dos intoxicantes comuns na civilização ocidental, é de grande importância por seu potencial para o abuso e a dependência e, também, por ser o principal fator de contribuição para doenças individuais e sociais nos Estados Unidos e em outras nações.

Os álcoois discutidos neste capítulo são os derivados hidroxilados de hidrocarbonetos alifáticos (Tabela 43-1). Eles são líquidos claros, incolores e inflamáveis, completamente miscíveis com a água e a maioria dos solventes orgânicos. Os álcoois alifáticos mono-hidroxilados formam séries homólogas e, com o aumento do número de átomos de carbono, apresentam maior potência como depressor não seletivo do sistema nervoso central (SNC). Os diidroxi álcoois (glicóis) apresentam propriedades similares no SNC, enquanto os derivados tri-hidroxi não possuem efeitos depressores.

ETANOL

O etanol pode ser obtido como álcool anidro (etanol 100%), espíritos neutros (etanol 95%) e álcool desnaturado. O álcool desnaturado, essencialmente direcionado para uso industrial, é o etanol associado a uma substância que o modifique, tal como o metanol, o benzeno, o éter dietílico ou o querosene tornando-o inadequado para o consumo.

Os custos sociais do abuso do etanol são altos. Os custos relacionados com esse abuso, incluindo os custos de assistência médica, agressões criminais e no local de trabalho, são estimados em centenas de bilhões de dólares no mundo.[3] Aproximadamente 50% dos acidentes de trânsito fatais estão relacionados com o uso do etanol. A bebida agrava o comportamento criminoso. O etanol está envolvido em quase um terço dos suicídios e estupros, metade dos assaltos e em metade a dois terços dos homicídios.

Mecanismo de Ação

Acredita-se, há muito tempo, que os efeitos do etanol no SNC são mediados por aumento na fluidez da membrana, induzindo alterações nos seus lipídeos e resultando na atividade anômala dos canais iônicos e de outras proteínas. Embora existam evidências para apoiar esse mecanismo, o foco mais recente é no efeito do etanol sobre os aminoácidos excitatórios e inibitórios do cérebro. O etanol potencia o efeito do ácido γ-aminobutírico (GABA) nos receptores $GABA_A$. Seu mecanismo de ação, a esse respeito, é similar àqueles de outros sedativos, como os benzodiazepínicos, que também aumentam o efeito do GABA sobre os receptores $GABA_A$ e aumentam a condução do Cl^-. Além disso, o etanol exerce efeito inibitório sobre o SNC por reduzir a ativação do glutamato nos canais iônicos excitatórios. Mais especificamente, o etanol inibe a resposta do receptor N-metil-D-aspartato (NMDA) ao glutamato.

A longo prazo, o abuso do etanol pode causar mudança na estrutura da subunidade do receptor NMDA, levando a efeito excitatório tóxico quando ele é retirado de forma abrupta. Também é possível atribuir a ele outros efeitos adversos, como os efeitos crônicos sobre o SNC, por ações sobre o receptor NMDA. De acordo com essas noções, observa-se que certos antagonistas do receptor NMDA podem reduzir a ingestão do etanol em modelo animal, com tratamento a longo prazo. Essa observação levou à busca por antagonistas do receptor NMDA como agentes terapêuticos potenciais no tratamento da dependência alcoólica.

Os mecanismos bioquímicos envolvidos nos efeitos do etanol no SNC também parecem envolver, entre outras, as vias dopaminérgicas, adrenérgicas, serotoninérgicas e opioides. Os mecanismos de recompensa são aumentados pela estimulação dopaminérgica e por peptídeos opioides. A naltrexona, um antagonista do receptor opioide, inibe o desejo pelo consumo de álcool, assim como os antagonistas do receptor dopaminérgico. Os agonistas desses respectivos receptores possuem efeito oposto. O etanol pode reduzir a ação do neurotransmissor 5-hidroxitriptamina, fato que está relacionado com o comportamento agressivo no abuso alcoólico. Embora o etanol tenha amplo espectro de efeitos em neurotransmissores e receptores no SNC, as contribuições exatas desses sistemas para as características farmacológicas do etanol são atualmente desconhecidas. Os mecanismos pelos quais esses receptores e neurotransmissores são afetados ainda não estão bem descritos.

As diversas ações do etanol parecem ser atribuídas ao próprio fármaco. Em muitos casos, os efeitos do etanol podem ser resultado de seu metabólito oxidativo primário, o acetaldeído.

Efeitos Farmacológicos

Sistema nervoso central

Existe uma noção comum mas errônea de que o etanol é um estimulante do SNC. Ao contrário, o etanol é sedativo hipnótico que deprime o SNC de forma dose-dependente. Muito da estimulação aparente resultante do uso do etanol é consequência da desinibição da função do SNC decorrente da depressão seletiva das vias inibitórias em concentrações mais baixas do etanol. Embora os processos mentais, a memória e a concentração estejam reduzidos, o indivíduo pode sentir-se eufórico, confiante e desinibido socialmente. Elevadas doses (intoxicação) conduzem à depressão

global do SNC. Como outros depressores do SNC, a principal toxicidade aguda do etanol é a depressão respiratória a partir da inibição do centro respiratório medular.

A concentração de etanol nas bebidas alcoólicas é frequentemente listada como **"proof".**[i] A concentração atual de etanol, em porcentagem por volume, é metade do número do "*proof*": 80 graus são iguais a 40% de etanol por volume. Por causa das variabilidades de absorção das diferentes bebidas alcoólicas, os efeitos do etanol são mais correlacionados com a concentração de álcool no sangue (CAS), como ilustrado na Tabela 43-2. Os efeitos do etanol estão relacionados com a dose e progridem por meio da sequência típica de diminuição da ansiedade, sedação, hipnose, anestesia e morte. O etanol é um soporífero, aumentando o tempo gasto durante o sono e diminuindo o tempo que se leva para conseguir dormir. Com baixas doses de álcool, o eletroencefalograma mostra frequência reduzida e amplitude aumentada de ondas α. Com doses elevadas, o eletroencefalograma mostra atividade δ aumentada semelhante ao padrão de sono profundo. Na CAS de aproximadamente 150 mg/dL, há redução na duração, mas não no número dos episódios de movimento rápido dos olhos durante a noite, conjuntamente com redução do movimento durante o sono. Os padrões de sono são alterados com ingestão repetitiva, entretanto o sono se segue em pequenos segmentos e o tempo para despertar fica realmente aumentado.

Em uma CAS menor do que 50 mg/dL, a fusão biocular é prejudicada e ocorre a visão desfocada. A caligrafia deteriora-se, a coordenação motora fina é reduzida e as tarefas sensoriomotoras complexas começam a se mostrar prejudicadas. O teste de Romberg de "estabilidade em pé" revela desestabilidade marcante e oscilação corporal aumentada com CAS de 30 mg/dL. Com CAS de 50 a 100 mg/dL, o consumidor mostra reduções na ansiedade, no julgamento crítico e na autocrítica, com aumento na sociabilidade e na autoestima em situações de grupo. A desinibição, com loquacidade aumentada e sentimento de euforia, ocorre ao mesmo tempo em que é produzida sedação leve, juntamente com relaxamento, sonolência e estado de alerta reduzido. O discurso, o movimento e os tempos de reações simples são dificultados. O medo é reduzido e o comportamento de risco impulsivo torna-se evidente. Muitas tarefas de desempenho são inalteradas com CAS de 50 mg/dL, mas a maioria é prejudicada com 100 mg/dL. A motivação sexual pode ser aumentada com CAS menores pela diminuição da ansiedade e da tensão muscular. O diâmetro máximo do pênis, em resposta à estimulação visual, aumenta com CAS de 25 mg/dL, mas se reduz com concentrações maiores que 50 mg/dL.

Com CAS de 100 a 200 mg/dL, a náusea, o vômito e a perda do autocontrole são comuns no consumidor inexperiente, enquanto o consumidor experiente fala e se move com cuidado exagerado. O tempo subjetivo passa mais lentamente. O discurso torna-se indistinto e ocorre ataxia com andar cambaleante. Ocorre nistagmo posicional alcoólico próprio, no qual, com a cabeça inclinada para o lado, os olhos desviam-se lentamente para cima e depois viram-se rapidamente para baixo. O etanol produz déficits na memória a curto e longo prazos e pode ocorrer, também, amnésia ("apagões"). O etanol aumenta o comportamento assertivo ou agressivo e pode ativar uma reação de fúria, especialmente se o humor inicial do consumidor for já alterado. Ocorre, também, analgesia significativa.

Com valores de 300 mg/dL de etanol, a intoxicação é grave e é acompanhada por perda de consciência. Pode haver midríase, transpiração, hipotensão e hipotermia. Com CAS de 400 a 500 mg/dL é possível ocorrer paralisia medular, depressão cardiovascular e morte.

O limite sanguíneo legal para os motoristas nos Estados Unidos é de 80 mg/mL (0,08%). Os motoristas menores de 21 anos estão restritos a CAS menor que 20 mg/dL – "política de tolerância zero". Os testes de sobriedade são utilizados para dar indicação da CAS.[13] Certas condições, como sono, podem tornar o indivíduo suscetível aos efeitos de pequenas quantidades de etanol ou aos efeitos da exposição prévia ao álcool mesmo quando a CAS é indetectável.

Sistema cardiovascular

A administração aguda de álcool resulta em elevada concentração de catecolaminas no sangue e na urina. A liberação de monoaminas da suprarrenal é acompanhada por aumento compensatório na atividade da tirosina hidroxilase medular, da β-hidroxilase e da feniletanolamina-N-metiltransferase. O músculo liso vascular exibe hiper-reatividade à norepinefrina em baixas concentrações de etanol e hiporreatividade em concentrações elevadas. O último efeito pode ser causado por facilitação da absorção da monoamina neuronal induzida pelo etanol.

As ações diretas do etanol no tônus vasomotor, acoplado aos seus efeitos adrenérgicos complexos e a suas influências mediadas centralmente, produzem variabilidade de respostas cardiovasculares. Em geral, o fluxo sanguíneo coronariano é levemente aumentado, mas não há aumento concomitante na absorção de oxigênio pelo miocárdio. A contratilidade do miocárdio é deprimida pelo etanol. A vasoconstrição direta foi observada nos leitos vasculares cerebrais e renais *in vitro*, mas *in vivo*, o efeito do etanol ocorreu apenas com doses elevadas, e foi o aumento no fluxo sanguíneo para o cérebro e os rins. O fluxo sanguíneo mesentérico também parece ser aumentado.

Um efeito cardiovascular consistente da ingestão de álcool é a vasodilatação cutânea. O aumento do fluxo sanguíneo para a pele promove sensação de calor. Em ambientes frios, a perda de calor pode ser muito acentuada e o álcool deve ser evitado no tratamento de indivíduos com hipotermia. Em ambientes de baixa temperatura, os indivíduos sob a influência do etanol apresentam maior risco de hipotermia.

O metabólito do etanol, o acetaldeído, causa a liberação de catecolaminas e taquicardia e há aumento no rendimento cardíaco e na pressão sanguínea arterial, efeitos que são abolidos pelo bloqueio do adrenoceptor. As concentrações de acetaldeído que normalmente resultam de baixas quantidades de etanol ingerido, apresentam pequeno efeito agudo sobre o sistema cardiovascular.

[i]Nota da Revisão Científica: trata-se de uma medida inglesa e norte-americana de álcool por volume, não usada em nosso país.

TABELA 43-1

Álcoois Alifáticos

	SINTOMAS	FÓRMULA QUÍMICA
Álcool metílico	Metanol, carbinol, álcool de madeira, destilado de madeira	CH_3OH
Álcool etílico	Etanol, álcool de grão	CH_3CH_2OH
Álcool isopropílico	Isopropanol, 2-propanol, álcool propil secundário	H_3C $\diagdown$ CHOH $\diagup$ H_3C

TABELA 43-2

Correlações das Concentrações de Álcool no Sangue (CAS)

CAS (mg/dL)	ESTADO CLÍNICO*
50	Confuso
80	Ébrio (legalmente)
150	Ébrio e desorientado
300	Entorpecido e deprimido
400	Ébrio fatal
500	Morto

*Classificação modificada de Gaddum JH: *Pharmacology*, ed 5, New York, 1968, Oxford University Press.

Os efeitos de longo prazo do etanol diferem dos seus efeitos de curto prazo. Quando ingerido em excesso, a longo prazo, o etanol aumenta os riscos de hipertensão e efeitos cardíacos adversos. O abuso do etanol a longo prazo causa cardiomiopatia caracterizada por diminuição da fração de ejeção ventricular e falha cardíaca. A fibrose do miocárdio também pode ocorrer.

Fígado

Tem sido documentada grande variedade de efeitos do etanol sobre o fígado. A ingestão aguda de quantidades tóxicas de etanol leva à redução da atividade metabolizadora do fígado. Esse efeito é revertido quando o etanol é eliminado. No alcoólatra crônico, a indução de enzimas microssomais do fígado é comum; se o indivíduo não está intoxicado, o metabolismo do fármaco pode ser aumentado. Se ocorrer cirrose do fígado, o metabolismo global é reduzido em função do fluxo sanguíneo hepático prejudicado e da destruição do tecido hepático. O uso do etanol apresenta várias implicações para o metabolismo do fármaco.

O etanol também pode influenciar o estado nutricional, inibindo a ativação das vitaminas A e D e causando a depleção da piridoxina. Certos metais (que ocorrem em mínimas concentrações), como zinco e selênio, também são depletados. A cirrose do fígado leva a reduções adicionais no estado nutricional. As deficiências nutricionais também são comuns devido ao etanol poder atender marginalmente à necessidade calórica do alcoólatra sem fornecer outros requisitos nutricionais. Outros efeitos a longo prazo serão discutidos a seguir.

Rim

O etanol apresenta efeito diurético resultante da inibição da secreção do hormônio antidiurético pela hipófise posterior. As concentrações urinárias de Na^+, K^+ e Cl^- são reduzidas, enquanto o Mg^{++} e a norepinefrina aumentam.

Função sexual

O etanol interfere na função sexual de homens e mulheres. Causa impotência temporária, apesar de a agressividade ter sido aumentada. O alcoolismo a longo prazo pode levar a impotência mais douradora e à esterilidade. A produção de testosterona pode ser deprimida e o seu metabolismo aumentado, este último como resultado da indução das enzimas microssomais do fígado. A feminização em homens é um resultado possível.

Lipídeos sanguíneos

Um efeito salutar potencial do consumo moderado de etanol está relacionado com o nível de colesterol. O consumo na ordem de uma a duas bebidas por dia aumenta no plasma a relação das lipoproteínas de alta densidade em relação às de baixa densidade, efeito inversamente correlacionado com a incidência da doença cardíaca coronariana e o infarto do miocárdio. Outros efeitos, como a agregação plaquetária reduzida, também podem promover cardioproteção. Em um estudo, homens que eram homozigotos para a forma "lenta" de uma das isoenzimas da álcool-desidrogenase, ADH3, apresentaram aumento na lipoproteína de elevada densidade e risco reduzido de infarto do miocárdio.[10]

O consumo de álcool está associado ao aumento nos níveis de triglicerídeos séricos. Essa associação pode apresentar risco cardiovascular e, se os níveis de triglicerídeos forem elevados o suficiente, existe risco de pancreatite. A questão primordial para o indivíduo e a sociedade como um todo é controlar o consumo de etanol para evitar esses efeitos adversos.

Outros efeitos

As pequenas doses orais de etanol aumentam, temporariamente, a secreção salivar e de ácido gástrico – salivação aumentada provavelmente por reflexo condicionado. As elevadas doses de álcool reduzem a salivação. O etanol é um irritante gástrico, produzindo inflamação da parede do estômago em concentrações maiores do que 15%. A ingestão de soluções com mais de 20% de etanol resulta no aumento da secreção de muco gástrico, de hemorragia petequial e ulceração. O etanol retarda a absorção intestinal de glicose, aminoácidos, ácido fólico, tiamina e vitamina B_{12}. A ativação da glândula suprarrenal resulta no aumento das concentrações sanguíneas de corticosteroides, epinefrina e glicose.

Os efeitos do etanol na vasculatura periférica, no SNC, na secreção de hormônio diurético e função sexual estão resumidos na sequência de palestras entre Macduff e o serviçal em *Macbeth*, de Shakespeare:

> *Macduff: Quais são as três coisas, em especial, que a bebida proporciona?*
>
> *Serviçal: Ora, senhor, nariz avermelhado, sono e aumento da urina. A lascívia, senhor, ela provoca e deixa sem efeito: provoca o desejo, mas impede a execução.*[15]

Absorção, Destino e Eliminação

O etanol é rapidamente absorvido pelo estômago e intestino delgado. Após a ingestão oral, a taxa de absorção depende amplamente do tempo de esvaziamento gástrico, pois 75% de uma dose são rápida e completamente absorvidos no intestino delgado. Os pacientes gastrectomizados, frequentemente, notam os efeitos do etanol aumentados. A taxa de absorção gástrica é reduzida pela presença de comida. As concentrações de etanol maiores que 20% retardam a absorção por irritação da mucosa gástrica e espasmo do piloro.

Aproximadamente 60% do vapor de etanol inspirado é absorvido através dos pulmões e, por essa via, a intoxicação pode ocorrer. A absorção percutânea também pode ocorrer e levar à morte, particularmente quando crianças são acondicionadas em tecido embebido por etanol, no tratamento da hipertermia.

Após a administração intravenosa de etanol, a CAS exibe declínio curvilinear abrupto, durando 10 a 30 minutos, causado por sua distribuição por toda a água do corpo. Essa fase de distribuição não é observada em situações de consumo contínuo, em que o equilíbrio de distribuição ocorre de acordo com a absorção gastrintestinal.

Após a ingestão oral, a CAS arterial excede a CAS venosa em função da rápida absorção tecidual do álcool pelo sangue capilar. As mudanças máximas no eletroencefalograma ocorrem aproximadamente 25 minutos antes de a CAS venosa máxima ser alcançada. A CAS após a ingestão de quantidade fixa de álcool é relacionada com o sexo, a idade e obesidade do consumidor, com a natureza da bebida e o tempo de ingestão. A Tabela 43-3 mostra a influência da bebida alcoólica, idade e sexo na CAS, calculada com base em relatórios de valores corrigidos pela idade e pelo sexo para o conteúdo de água total no corpo e no sangue. A concentração de álcool no tecido é proporcional ao peso corporal magro e ao teor de água no tecido. Considerando a CAS como unidade, a concentração relativa de etanol em equilíbrio é 1,35 na urina; 1,17 no cérebro; 1,16 no plasma sanguíneo; 1,12 na saliva; 0,05 no ar alveolar e 0,02 na gordura.

TABELA 43-3

Equivalentes de Bebidas Alcoólicas

FORMA DE ÁLCOOL	CLASSIFICAÇÃO DO CONSUMIDOR		RESULTADO POTENCIAL DA CAS (mg/dL)*
	SEXO	IDADE (anos)	
Cerveja comum (0,35 L, 3,5% de etanol)	Homem	17-34	22,7
		57-86	25,5
	Mulher	20-31	27,7
		60-82	30,7
Bebidas destiladas (0,029 L, 40% de etanol)†	Homem	17-34	17,1
		57-86	19,3
	Mulher	20-31	21
		60-82	23,2

*Calculado com base em massa corporal magra de 153,4 lb (70 kg).
†O número da prova americana é duas vezes a porcentagem de etanol por volume.
CAS, concentração de álcool no sangue.

Sob circunstâncias normais, mais de 95% do etanol ingerido é metabolizado. As elevadas doses de etanol estão associadas ao metabolismo menor (aproximadamente 90%). O metabolismo ocorre principalmente por oxidação hepática trifásica (Fig. 43-1). O etanol é inicialmente convertido a acetaldeído pela álcool-desidrogenase, que exige um dinucleotídeo nicotinamida-adenina (NAD), como o aceptor de hidrogênio:

$$CH_3CH_2OH + NAD^+ \leftrightarrow CH_3CHO + NADH + H^+$$

A ligação do substrato e da coenzima à álcool-desidrogenase envolve sítios na enzima que contêm grupos de zinco e sulfidrila. A álcool-desidrogenase humana também oxida metanol, álcool isopropílico e etilenoglicol. Essa reação da desidrogenase é a etapa limitante no metabolismo do álcool, exceto em indivíduos que tenham deficiência na enzima subsequente.

A segunda fase, conversão do acetaldeído a ácido acético, ocorre no fígado e em outros tecidos e é catalisada pela aldeído-desidrogenase, que apresenta afinidade muito maior pelo acetaldeído do que a álcool-desidrogenase:

$$CH_3CHO + NAD^+ \leftrightarrow CH_3COOH + NADH + H^+$$

Na terceira etapa, o ácido acético, com a acetilcoenzima A, é oxidado através do ciclo de Krebs a dióxido de carbono e água.

O ambiente redutor resultante da oxidação do etanol perturba a química hepática e resulta em gliconeogênese reduzida e formação aumentada de triglicerídeos e lactato. O intenso consumo de bebida pode causar hipoglicemia, acidose láctica e hiperuricemia (porque o acetato e o lactato estimulam a síntese de ácido úrico e inibem sua eliminação renal), que pode precipitar a gota, a hiperlipidemia e a esteatose hepática.

Uma via oxidativa alternativa para o álcool, envolvendo o sistema microssomal de oxidação enzimática (SMOE), torna-se fator importante na eliminação do álcool em elevadas CAS, durante a qual esta pode responder por 10% a 20% do metabolismo do etanol.[11] Essa via também produz acetaldeído. A via do SMOE é induzida e pode responder pela maior inativação metabólica do etanol que ocorre em indivíduos que abusam do etanol por longo prazo.

A eliminação do etanol parece seguir uma cinética de ordem zero (pseudolinear quanto ao tempo) até certa CAS, quando esta assume um declínio curvilinear de primeira ordem. O ponto relatado em que essa mudança ocorre varia de acordo com o estudo. Tais cinéticas de eliminação são mais bem descritas pelos modelos modificados de Michaelis-Menten em função de a taxa de eliminação pseudolinear ser dose-dependente, variando de 16 a 25 mg/dL/h, assim como o pico de CAS aumenta de 50 para 185 mg/dL. Após doses moderadas a pequenas de etanol, a taxa do seu metabolismo é de aproximadamente 80 mg/kg/h ou, grosseiramente, 5,6 g ou 0,059 L (de 100% de etanol) por hora para um adulto de 70 kg. Aproximadamente, 2% a 10% do álcool absorvido é eliminado inalterado, amplamente através dos pulmões e rins. Quantidades menores são detectadas na saliva, nas lágrimas, no suor e nas fezes. Pelo fato de o etanol ser metabolizado em acetato, este pode fornecer calorias (máximo de quase 1.200 Kcal/dia). O etanol não fornece outros nutrientes essenciais, como vitaminas, aminoácidos ou ácidos graxos.

Interações Medicamentosas

O etanol produz efeitos adicionais com todos os depressores do SNC e aumenta os efeitos hipotensores da maioria dos vasodilatadores. Os fármacos de longa duração, como o diazepam, podem causar aumento da depressão com a ingestão de álcool por 24 horas após sua administração. A combinação benzodiazepínico-etanol parece possuir um risco particular. Em elevada CAS, o etanol pode inibir seu metabolismo, assim como potenciar os efeitos, dos benzodiazepínicos e de alguns outros depressores do SNC. A ingestão de álcool por curto prazo também pode resultar em resposta clínica exagerada a anticoagulantes orais e agentes hiperglicêmicos.

O uso do etanol influencia a absorção *in vivo* de certos fármacos. A ingestão de etanol por curto prazo aumenta, embora o alcoolismo crônico reduz, a taxa de absorção oral do diazepam. O etanol também inibe a absorção e aumenta a partição das penicilinas no estômago por três horas após sua ingestão. A aspirina e outros fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs) promovem sangramento gástrico quando combinados com o etanol e podem causar hemorragia gástrica em alcoólatras que sejam portadores de gastrite.

No alcoólatra crônico sem lesão hepática ocorre a indução da atividade do SMOE. O aumento da atividade enzimática aparece aproximadamente após três semanas de consumo intenso e permanece de quatro a nove semanas após a interrupção do consumo. Ocorre redução significativa na meia-vida plasmática do álcool, assim como da resposta clínica de muitos fármacos (p. ex., anestésicos intravenosos, barbitúricos e fármacos antiansiolíticos). Em alcoólatras crônicos, o desenvolvimento de lesão hepática compensa os efeitos da indução enzimática e a sensibilidade do fármaco pode retornar ao normal. Eventualmente, a cirrose leva à redução significativa do metabolismo do fármaco. A indução das enzimas microssomais do fígado com a ingestão de etanol cronicamente é a base para o aumento da toxicidade do acetaminofeno no abuso crônico do álcool. A indução das enzimas do citocromo, CYP2E1 e CYP3A4, favorece a produção de metabólitos reativos e hepatotóxicos do acetaminofeno (Cap. 21).[17] Sob certas circunstâncias, a ingestão aguda de etanol pode proteger contra a toxicidade do acetaminofeno. Os elevados níveis de álcool no sangue inibem o metabolismo do acetaminofeno para gerar seus metabólitos tóxicos, apesar do efeito indutor do etanol concomitante a longo prazo.

Os fármacos que inibem a aldeído-desidrogenase podem levar a sintomas desagradáveis e com potenciais riscos de vida após a ingestão de etanol. Esses inibidores incluem o dissulfiram (Antabuse®), que é ministrado para evitar o uso de etanol pelos alcoólatras; o metronidazol; certas cefalosporinas e hipoglicêmicos orais. Agudamente, o acetaldeído pode causar rubor, dor de cabeça, náusea e vômito, hipotensão, visão desfocada e confusão mental. Devido às concentrações de acetaldeído variarem diretamente com a ingestão de etanol, as elevadas doses desse fármaco somente podem levar a esses sintomas. Se a aldeído-desidrogenase for inibida por fármacos, como o dissulfiram, até mesmo baixas a moderadas quantidades de etanol podem induzir reações adversas pelo acúmulo de acetaldeído. Os indivíduos com deficiência genética em aldeído-desidrogenase, o que é comum em certas raças, também sofrem acúmulo de acetaldeído e apresentam intolerância ao álcool.

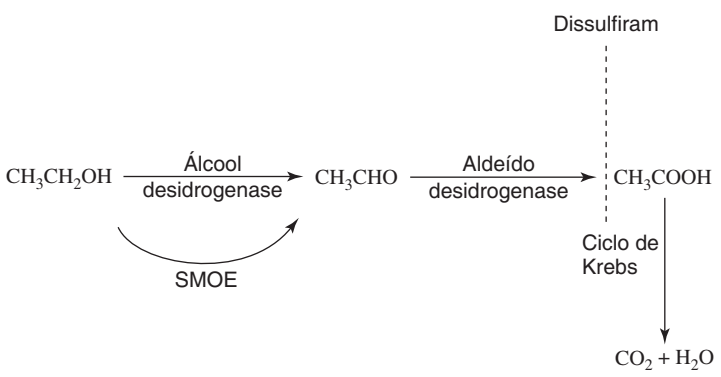


FIGURA **43-1** Metabolismo do etanol e seu bloqueio pelo dissulfiram. O dissulfiram inibe as formas mitocondriais e citoplasmáticas da aldeído-desidrogenase. *SMOE*, sistema microssomal de oxidação enzimática.

Utilizações Terapêuticas Gerais

A aplicação tópica de álcool a 70% é utilizada como rubefaciente, anidrótico, antisséptico e como meio para arrefecer a pele em casos de febre. O etanol é um solvente para o princípio irritante da hera venenosa e sua utilização precoce na pele afetada pode reduzir expressivamente a dermatite que ela causa.

O etanol absoluto (a 100%) é injetado para destruir nervos ou gânglios no tratamento de dor intratável decorrente de certas condições, como nevralgia do trigêmio e câncer inoperável. Outras modalidades de tratamento geralmente são mais desejáveis, entretanto o etanol também é utilizado para tratar o envenenamento por metanol, álcool isopropílico e etilenoglicol.

Utilidades Terapêuticas e Implicações para a Odontologia

A utilização do etanol na Odontologia, como antisséptico e desinfetante, é comentada no Capítulo 46. O dentista pode encontrar pacientes alcoólatras na prática cotidiana. Os alcoólatras geralmente exibem sinais de higiene oral deficiente, como língua saburrosa, placas densas e depósitos de cálculos. Eles apresentam o dobro da taxa de perda dentária com relação à população em geral, frequentemente com ausência dos primeiros molares inferiores e superiores e apresentam periodontite crônica. Observa-se o aumento crônico assintomático da parótida e, algumas vezes, das glândulas submandibulares. O dentista deve estar ciente do aumento da incidência de leucoplacas em alcoólatras e estar familiarizado com a sua aparência, particularmente a forma erosiva, pois 6% desses indivíduos desenvolvem carcinoma, especialmente o de língua, no prazo de nove anos do diagnóstico da lesão. O tempo de cicatrização pós-operatória é aumentado em alcoólatras e pode estar relacionado com o aumento expressivo na atividade da colagenase observada no fígado dos alcoólatras. As potenciais interações do etanol com o acetaminofeno e AINEs devem ser tidas em mente. Elevadas doses terapêuticas de acetaminofeno devem ser evitadas em consumidores moderados a graves. O consumo concomitante de AINEs e etanol deve ser evitado.

Dependência de Álcool

Características de abuso

O alcoolismo é semelhante à dependência por depressores do SNC, exceto pelo fato de o etanol produzir toxicidade neurológica, hepática e muscular particularmente direta. Por causa da possibilidade de o etanol fornecer uma fonte de calorias importante da dieta, este também promove má nutrição em consumidores crônicos. A dependência do etanol é caracterizada por dependência psíquica e física acentuada, tolerância moderada e ampla variedade de sequelas patológicas.

A dependência emocional do álcool é grave. O alcoólatra desenvolve compulsão para obter e utilizar a droga, na medida em que todas as outras atividades tornam-se secundárias e ocorre a deterioração dos interesses pessoais e sociais. Os problemas pessoais, sociais e médicos aparecem precocemente e a expectativa de vida diminui. O alcoolismo possui base genética parcial com grau de hereditariedade próximo ao do diabetes melito.

A tolerância ao etanol desenvolve-se após longo prazo de abuso, mas o grau de tolerância, como com outros sedativos hipnóticos, é muito menor do que aquele que ocorre com os opioides. A tolerância ao etanol é devida, em parte, à adaptação comportamental aos seus efeitos. As mudanças adaptativas pelos mecanismos de receptores e fluidez da membrana podem, também, desempenhar algum papel. A indução do SMOE aumenta a taxa de metabolismo do etanol. No entanto, a dose aguda letal de etanol não é muito aumentada, mas é maior do que para os não alcoólatras. Também ocorre tolerância cruzada com outros sedativos hipnóticos.

Síndrome de abstinência do álcool

A gravidade da síndrome de abstinência aguda ao álcool correlaciona-se com a quantidade e duração do consumo de etanol pré-abstinência. A forma mais branda é o tremor e a náusea sofrida "na manhã seguinte", que é rapidamente revertida ao "tomar um fio de cabelo do cão" (ou seja, uma pequena quantidade de etanol). A síndrome de abstinência mais grave é o *delirium tremens*. Os sintomas de abstinência grave aparecem de seis a oito horas após cessar o consumo, com pico em 48 a 96 horas e, geralmente, controlam-se em torno de duas semanas.

A abstinência moderada resulta em anorexia, náusea, descontrole epigástrico, tremor, transpiração, apreensão e insônia. Na abstinência mais grave, ocorrem sintomas adicionais de diarreia, vômito, pesadelos e agitação, associados a sinais autonômicos de taquicardia, hiperpneia e febre. O *delirium tremens*, se ocorrer, manifesta-se por todos os sintomas anteriores, além de possíveis estados psicóticos, apreensões e hipertermia. As manifestações psicóticas incluem murmúrios; delírio; paranoia; estados ilusionais e alucinações auditivas, visuais e táteis de natureza ameaçadora. O indivíduo, geralmente, exibe agitação, confusão, desorientação e pânico. Os sintomas alucinatórios parecem ser, pelo menos em parte, o resultado da repercussão excessiva do movimento rápido dos olhos durante o sono, que, suprimido durante a fase de consumo, extravasa no estado de vigília durante o repouso. A hiperexcitabilidade neuromuscular manifesta-se por tremores grosseiros e convulsões tipo "grande mal" (com sensibilidade acentuada às apreensões induzidas estroboscopicamente), que se correlacionam com rápida eliminação de Mg^{++} pela urina e hipomagnesemia durante a abstinência. A abstinência também pode levar à hipertermia e ao colapso circulatório.

Sequelas patológicas do alcoolismo

O alcoolismo crônico está associado a numerosas complicações físicas graves, principalmente dos sistemas nervoso, gastrintestinal e dos músculos esquelético e cardíaco (Tabela 43-4). Os danos do álcool ao fígado, no qual ocorre extenso metabolismo oxidativo do etanol, resultam da toxicidade direta do acetaldeído e etanol e o ambiente redutor provocado pelo metabolismo do etanol. O metabolismo do etanol pela álcool-desidrogenase e atividade do SMOE leva à produção de acetaldeído. O acetaldeído apresenta vários efeitos adversos a curto e longo prazos. Os efeitos a curto prazo foram revisados anteriormente. A longo prazo, o acetaldeído é responsável pela depleção nutricional no fígado e depleção de glutationa. Aumenta a peroxidação lipídica e o dano à membrana. O acúmulo de triglicerídeos também é favorecido pelo ambiente redutor a partir da produção excessiva de NADH, resultante da oxidação do etanol. A incidência de câncer hepático é maior em alcoólatras.[16]

O etanol também demonstrou alterar a flora no sistema gastrintestinal, favorecendo o crescimento de certas bactérias gram-negativas. Esse crescimento induz à produção de mais endotoxinas bacterianas (lipopolissacarídeos).[5,12] O dano ao sistema gastrintestinal leva à maior absorção de toxinas. As endotoxinas estimulam as células de Kupffer do fígado, que produzem mediadores inflamatórios e radicais de oxigênio que provocam mudanças apoptóticas nas células parenquimatosas hepáticas (Fig. 43-2). O dano por esse mecanismo pode explicar, em parte, as mudanças a curto e longo prazos. A produção de radicais livres nas células parenquimatosas também pode ocorrer, o que pode contribuir para os danos hepáticos totais. Os leucócitos polimorfonucleares são estimulados a liberar mediadores prejudiciais.

Além disso, a indução das enzimas do citocromo, especialmente a CYP2E1, e as alterações mitocondriais levam à produção de espécies reativas de oxigênios, que lesam os hepatócitos (Fig. 43-2). A apoptose dos hepatócitos também pode ser favorecida pela capacidade do etanol de inibir a sinalização do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina. O dano hepático alcoólico é prenunciado pelo aparecimento de esteatose ou fígado gorduroso, que é uma síndrome benigna e reversível observada quase universalmente dentre os consumidores mais acentuados. A hepatomegalia, associada a essa fase inicial da doença hepática, é causada por acúmulo lipídico e retenção de água, resultando em "inchaço" dos hepatócitos. A fase de fígado gorduroso proveniente do dano hepático pode progredir para inflamação hepática generalizada e hepatite alcoólica vermelha ("florida"), condição que apresenta 10% a 30% de taxa de letalidade. Em 10% a 15% dos consumidores mais acentuados, o fígado gorduroso progride para a cirrose de Laënnec. Os efeitos tóxicos no fígado do abuso de etanol a longo prazo estão resumidos na Figura 43-2.

TABELA **43-4**

Sequelas Patológicas do Alcoolismo

SISTEMA DE ORIGEM	SÍNDROME	CAUSAS	SINAIS E SINTOMAS
Sistema nervoso	Síndrome de Wernicke	Toxicidade por etanol, má nutrição	Confusão, amnésia, confabulação, neuropatia periférica, diplopia, nistagmo, tremor, ataxia
	Psicose de Korsakoff	Toxicidade por etanol, má nutrição	Desorientação, amnésia, confabulação, neurite periférica
	Atrofia cerebral	Toxicidade por etanol, má nutrição	Degeneração irreversível das células corticais do lobo frontal com senilidade prematura, demência, desintegração da personalidade
	Atrofia cerebelar	Toxicidade do etanol, má nutrição	Ataxia irreversível
	Neuropatia periférica	Deficiência de tiamina	Reflexo diminuído dos tendões, perda sensorial nos pés ou pernas, atrofia muscular
Trato gastrintestinal	Esofagite e gastrite	Efeitos secretórios e inflamatórios do etanol	Azia, vômito, ulceração gástrica, hematêmese
	Úlcera péptica	Efeitos secretórios e inflamatórios do etanol	Dor epigástrica, anorexia, vômito
	Pancreatite	Efeito secretório do etanol, obstrução do ducto pancreático	Perda de peso, dor abdominal, perda de sangue, choque
Fígado	Esteatose ou fígado gorduroso	Toxicidade direta do acetaldeído e etanol, ambiente redutor	Fígado aumentado
	Hepatite alcoólica	Toxicidade direta do acetaldeído e etanol, ambiente redutor	Anorexia, vômito, fraqueza, icterícia, ascite, fígado e baço aumentados
	Cirrose de Laënnec	Toxicidade direta do acetaldeído e etanol, ambiente redutor	Icterícia, hipertensão portal, deterioração mental, insuficiência renal, coma
Músculo-esquelético	Miopatia alcoólica	Toxicidade do etanol	Cólicas, fraqueza, edema, atrofia muscular
Músculo cardíaco	Doença do músculo cardíaco alcoólico	Toxicidade direta do etanol e acetaldeído	Fraqueza, dificuldade em respirar, insuficiência cardíaca congestiva, congestão pulmonar
Feto	Síndrome alcoólica fetal	Toxicidade do etanol	Microcefalia, QI reduzido; defeitos faciais, cardíacos e genitais

O dano induzido pelo etanol em órgãos com capacidade oxidativa deficiente desse fármaco pode resultar da esterificação catalizada por enzima de ácidos graxos com etanol.[2] O acúmulo transitório dos etil-ésteres de ácidos graxos ou dos seus metabólitos parece inibir a fosforilação oxidativa e pode alterar as membranas plasmáticas levando a danos em outros órgãos, como coração, pâncreas e cérebro.[2,4]

As complicações cardiovasculares do alcoolismo incluem doença cardíaca, hipertensão e arritmias atriais, a primeira contabilizando um terço das mortes dentre os consumidores mais acentuados. A doença alcoólica do músculo cardíaco resulta da ingestão de etanol a longo prazo.[18] Essa doença é caracterizada por cardiomegalia (o peso do coração dobra em 28% dos consumidores mais acentuados), insuficiência congestiva biventricular (com edema pulmonar e periférico), falta de ar e, algumas vezes, arritmias. O tratamento é o mesmo que para outros tipos de insuficiências cardíacas congestivas, associado à abstinência permanente do etanol. A hipertensão alcoólica é observada, especialmente em homens brancos, como aumento reversível dose-dependente na pressão sanguínea sistólica e diastólica e pode estar associada somente ao consumo de etanol de modo moderadamente pesado. A "síndrome do coração de férias" refere-se a várias arritmias atriais precipitadas por acessos de consumo pesado periódico.[18]

Os efeitos inflamatórios do álcool no sistema gastrintestinal levam à esofagite e às gastrites crônicas, frequentemente associadas a episódios de vômitos intensos, que podem levar à descamação gástrica e à hematêmese. Existe elevada correlação entre o consumo acentuado e o câncer de boca e garganta. As úlceras peptídicas e a pancreatite são frequentes entre os alcoólatras.

Os efeitos do álcool no músculo esquelético podem produzir miopatia alcoólica aguda, caracterizada por cãibras, fraquezas e inchaços musculares, que se resolvem depois de algumas semanas de abstinência de álcool. Em casos graves, a degeneração muscular extensa resulta em mioglobinemia, hipercalemia e insuficiência renal. Uma forma crônica de miopatia alcoólica finalmente produz atrofia muscular acentuada, geralmente, da cintura pélvica e das coxas.

A síndrome alcoólica fetal é um grupo de defeitos físicos e mentais que ocorrem em filhos de mulheres que consomem etanol durante a gravidez.[6] Em mais de 90% dos casos de síndrome alcoólica fetal, há deficiência de crescimento, microcefalia e fissuras palpebrais curtas. Também são comuns a hipoplasia do meio da face, o retardo mental e a deficiência na coordenação e nas habilidades motoras finas. As deficiências mentais e motoras podem ser causalmente relacionadas com anormalidades no desenvolvimento dos neurônios corticais, como observado em ratos expostos ao etanol no pré-natal.[14] Os graus de dismorfogênese correlacionam-se com a deficiência mental e variação do QI de 55 a 82. Os aspectos dismórficos e intelectuais da síndrome alcoólica fetal não melhoram com a idade. As pacientes grávidas devem ser aconselhadas a evitar bebidas alcoólicas e estar cientes do conteúdo alcoólico de comidas e fármacos.

Ocorre degeneração nervosa central e periférica, resultando em ampla variedade de distúrbios neurológicos, envolvendo alterações psicológicas e de personalidade, neurite periférica, perda sensorial e atrofia muscular. As alterações no sistema nervoso estão parcialmente relacionadas com a má nutrição e respondem mais à administração de tiamina, indicando deficiência dessa vitamina.[9]

O etanol altera as membranas plasmáticas e seus componentes lipídicos, assim como a síntese de proteínas e de DNA. Os mecanismos considerados para essas alterações podem ser em nível de receptor ou de transdução de sinal, ou ambos, assim como resultado da produção de espécies reativas de oxigênio. O etanol também mostrou ser inibidor da proliferação e do crescimento de

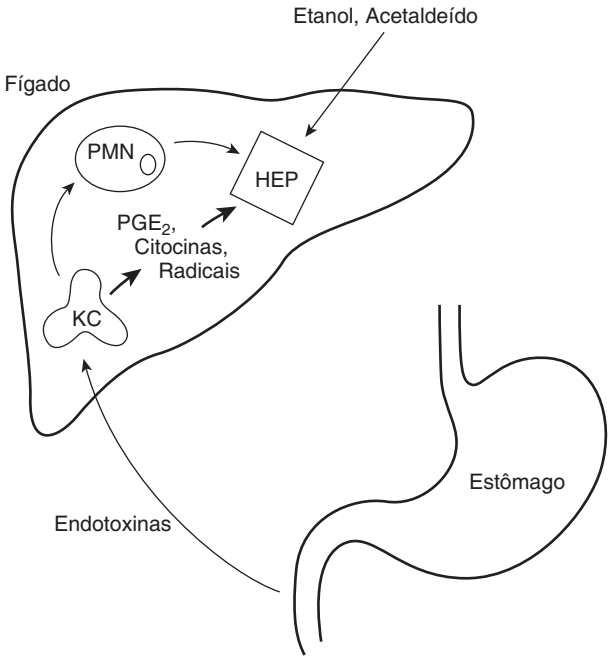


FIGURA **43-2** Mecanismo do dano hepático pelo etanol. A utilização do etanol leva ao aumento de bactérias intestinais gram-negativas, resultando no aumento de endotoxinas. Estas estimulam as células de Kupffer (*KC*), no fígado, a produzirem mediadores, incluindo a prostaglandina E_2 (PGE_2), citocinas e radicais livres que lesam os hepatócitos (*HEP*). Os efeitos nas CK levam ao estímulo de leucócitos polimorfonucleares (*PMN*), que também liberam mediadores que lesam as células hepáticas.[5] O etanol e o acetaldeído induzem as enzimas do sistema citocromo P450 (CYP), especialmente a CYP2E1, e lesam a mitocôndria, resultando na produção de espécies reativas de oxigênio que lesam os hepatócitos.[12] O etanol ou o acetaldeído também podem atuar diretamente nos hepatócitos para alterar o metabolismo lipídico, lesar macromoléculas da célula ou bloquear os efeitos do fator de crescimento semelhante à insulina. (Modificado de Thurman RG: Mechanisms of hepatic toxicity, II: alcoholic liver injury involves activation of Kupffer cells by endotoxins, *Am J Physiol* 275:G605-G611, 1998.)

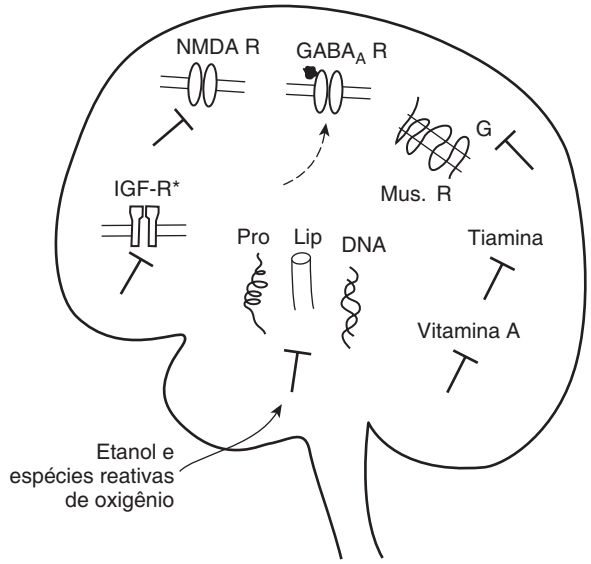


FIGURA **43-3** Mecanismos pelo qual o etanol pode lesar o cérebro. O etanol inibe, inicialmente, a função do receptor (*R*) N-metil-D-aspartato (*NMDA*), seguido pela supersensibilidade desse receptor; estimula a função do receptor $GABA_A$ (*seta*), inibe a função do receptor muscarínico (*Mus. R*); inibe a função do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina (*IGF-R*); depleta a tiamina e altera o metabolismo da vitamina A. Além disso, a toxicidade celular pode resultar do próprio etanol ou das espécies reativas de oxigênio que alteram os lipídeos da membrana, as proteínas e o DNA. *Lip*, Lipídeos; *Pro*, proteína.

células neuronais e da glia, como resultado da estimulação do receptor muscarínico. Supõe-se que os receptores muscarínicos desempenhem função crucial na sinaptogênese no cérebro durante seu desenvolvimento.[7] O etanol pode interromper esse processo por inibir a sinalização interferindo com a proteína G. As alterações no metabolismo da vitamina A e a inibição anteriormente mencionada do receptor do fator de crescimento semelhante à insulina também são mecanismos potenciais de dano fetal. Também foi relatado que o etanol pode originar padrão apoptótico no cérebro de ratos em desenvolvimento, o que é coerente com sua capacidade de bloquear os receptores NMDA e estimular os receptores $GABA_A$. Os efeitos tóxicos do etanol no cérebro estão resumidos na Figura 43-3.

As mulheres são mais suscetíveis aos efeitos tóxicos do etanol do que os homens. A menor estatura média das mulheres é parte da razão dos níveis de álcool no sangue serem maiores do que nos homens com relação à ingestão comparável de álcool. As mulheres também possuem níveis mais elevados de álcool-desidrogenase e produzem elevados níveis de acetaldeído tecidual e plasmático. Além disso, os estrógenos aumentam os efeitos tóxicos do etanol no fígado. A hipóxia tecidual, a fibrose, a extensão de distribuição da gordura e o nível de endotoxina, estão todos elevados nas mulheres em comparação aos homens e o estrogênio parece ser fator importante.

Tratamento do alcoolismo

O tratamento do alcoolismo envolve a detoxificação de um indivíduo alcoolizado de forma aguda, medicação para evitar sintomas graves de abstinência e reabilitação a longo prazo. A taxa de detoxificação é amplamente determinada pela taxa que o fígado dispõe de etanol, porém a natureza do período de remoção também depende do grau de dependência, do ambiente e do estado nutricional do paciente. Os sintomas associados à abstinência costumam ser tratados com um benzodiazepínico (p. ex., diazepam e oxazepam). Podem ser ministradas tiamina na dieta suplementar e outras vitaminas. Além disso, três outros fármacos são usados para o tratamento da dependência do álcool: naltrexona, disulfiram e acamprosato. Todas as modalidades de tratamento com fármacos para o alcoolismo são clinicamente mais efetivas quando acompanhadas por terapia comportamental.

A naltrexona é antagonista de longo prazo do receptor opioide. Embora esteja disponível por via oral para o tratamento da dependência ao álcool, a forma usada é a injeção intramuscular de liberação prolongada uma vez ao mês. A naltrexona reduz o efeito recompensador do álcool por dificultar a ativação das vias dopaminérgicas de recompensa no cérebro. O efeito colateral mais frequente da naltrexona é a náusea. O dano hepático pode resultar de doses anormalmente elevadas. A farmacologia da naltrexona é mais bem discutida no Capítulo 20.

O dissulfiram é utilizado na terapia evasiva para alcoólatras, pois a ingestão de álcool com o dissulfiram leva a reações muito desagradáveis aos pacientes. O dissulfiram é rapidamente convertido a metabólitos, como o dietilditiocarbamato e o dietiltiometilcarbamato. Estes, e possivelmente outros metabólitos, provavelmente contribuem para a ação do fármaco (Fig. 43-1). O dissulfiram inibe a aldeído-desidrogenase por meio da formação de ligação dissulfídrica covalente entre um grupo tiol enzimático e um metabólito ativo do fármaco. A enzima é inibida irreversivelmente. O dissulfiram também inibe outras enzimas, especialmente a dopamina β-hidroxilase e as oxidases do SMOE.

As doses orais de dissulfiram apresentam ação inicial de quase 12 horas e os efeitos são evidentes por duas semanas após a interrupção do tratamento. A duração prolongada da ação baseia-se na natureza irreversível da ligação dos metabólitos do dissulfiram. Apenas com a síntese de nova enzima o metabolismo do etanol retorna ao normal. O dissulfiram geralmente produz sonolência e, em elevadas doses diárias, pode causar parestesias e fraqueza muscular. Esse fármaco pode exacerbar a esquizofrenia ou a depressão, possivelmente por meio da alteração das concentrações das monoaminas centrais causadas pela inibição da dopamina β-hidroxilase.

Se o etanol for ingerido durante o tratamento com o dissulfiram, os sintomas da intoxicação pelo acetaldeído desenvolvem-se. O consumo de 0,035 L de bebida destilada a 80 "*proof*" provoca rubor, taquicardia, palpitação e taquipneia, que permanecem por cerca de 30 minutos. A ingestão de mais de 0,047 L desse destilado produz palpitação intensa, dispneia, náusea, vômito e dor de cabeça que perdura por até 90 minutos. Pode ocorrer inconsciência, choque hipotensivo e infarto súbito do miocárdio. Por essa razão, o dissulfiram deve ser utilizado apenas sob supervisão médica estrita.

O dissulfiram inibe a biotransformação oxidativa, porém não a conjugação com o ácido glicurônico dos benzodiazepínicos (Cap. 13). Os episódios hipotensivos podem ocorrer durante a anestesia geral como resultado da inibição da dopamina β-hidroxilase e depleção da norepinefrina neuronal. Mesmo elevadas doses terapêuticas falham em alterar a resposta cardiovascular às aminas pressoras de ação direta ou indireta. O paraldeído, em função de sua conversão metabólica a acetaldeído, produz reações tóxicas nos pacientes que consomem dissulfiram.

O acamprosato (acetil-homotaurinato de cálcio) é um análogo do GABA que é utilizado para reduzir a reincidência em alcoólatras. Esse fármaco pode reduzir a excitotoxicidade neural causada pelo álcool, provavelmente, devido à sua habilidade em bloquear os receptores do grupo 5 do glutamato metabotrópico (mGluR5).[8] Essa atividade parece promover a abstinência e reduzir os sintomas da ausência do álcool. O acamprosato pode ser utilizado em combinação com a naltrexona ou o dissulfiram. A diarreia é o efeito colateral mais comum, embora possam ocorrer outros sintomas gastrintestinais. Existem evidências de estudos em animais nos quais o acamprosato é teratogênico. Raramente, esse fármaco pode ser associado à insuficiência renal ou presença de ideias suicidas.[1]

METANOL

O metanol é amplamente utilizado como solvente industrial, agente desnaturante para o etanol e em enlatados aquecidos. Ocorre intoxicação quando substâncias contendo metanol são utilizadas como bebidas no lugar do álcool ou quando trabalhadores industriais são expostos a uma atmosfera que contém vapor de metanol. O metabolismo do metanol envolve os mesmos sistemas enzimáticos do etanol. Sua eliminação segue a cinética de ordem zero, mas em taxa muito mais lenta que a do etanol. Esse metabolismo lento explica o atraso nos sintomas da intoxicação por metanol, que são causados por seus metabólitos oxidados, formaldeído e ácido fórmico.

Os sintomas da intoxicação por metanol incluem leve embriaguez inicial, seguida de 6 a 30 horas por tontura, dor de cabeça, vertigem, náusea e vômito ocasional. Como a acidose é produzida pelo acúmulo de ácido fórmico, desenvolve-se dor abdominal intensa, as respirações aumentam em profundidade e frequência e o paciente entra em coma. Os sintomas visuais são característicos da intoxicação por metanol. É comum ocorrer visão desfocada com pontos ou névoa cinzenta, fotofobia e sensibilidade dos olhos. As pupilas são dilatadas e o reflexo à luz torna-se lento. A cegueira permanente não é incomum, mesmo se a vítima recuperar-se completamente. O dano visual ocorre devido à elevada taxa de oxidação da retina pelo metanol, levando ao acúmulo de formaldeído e ácido fórmico com edema e dano permanente das células ganglionares.

A morte é seguida da ingestão de 60 a 0,23 L de metanol e está associada a concentrações sanguíneas de 74 a 110 mg/dL de metanol e de 9 a 68 mg/dL de ácido fórmico. A concentração urinária de metanol é aproximadamente duas vezes maior que no sangue e é esse o diagnóstico de intoxicação por metanol. A causa direta da morte é a parada respiratória. A respiração torna-se pouco profunda e lenta, desenvolvem-se crises tônicas e a vítima morre com acentuado suspiro inspiratório final.

O tratamento de escolha é a hemodiálise, que fornece rápida recuperação sem efeitos residuais. A diálise peritoneal, embora também indicada, é menos eficiente. A acidose é tratada com infusões intravenosas de solução de bicarbonato de sódio. Em razão de o etanol ser o substrato preferido para a álcool-desidrogenase, a administração de etanol pode ser utilizada para inibir a formação dos metabólitos tóxicos do metanol. Para esse propósito, o etanol deve ser administrado intravenosamente ou oralmente para manter a CAS em 100 mg/dL.

ISOPENTANOL

O isopentanol também está presente nas bebidas alcoólicas, embora normalmente em concentrações menores que 0,5%. Alguns efeitos do etanol são compartilhados pelo isopentanol, incluindo a indução das enzimas microssomais do fígado e o aumento da toxicidade ao acetaminofeno. A combinação do isopentanol e do etanol pode constituir combinação sinérgica para algumas respostas.

ÁLCOOL ISOPROPÍLICO

O álcool isopropílico é utilizado como antisséptico e desinfetante pelo dentista. Em concentração a 70%, ele é utilizado como álcool de polimento e está presente em muitas loções de mão. O álcool isopropílico é oxidado *in vivo* a acetona, que é amplamente eliminada no ar expirado à taxa de 10 vezes a do etanol.

Se o álcool isopropílico for ingerido, a toxicidade aumenta. Os sintomas são similares aos da intoxicação por etanol, porém manifestam-se por náusea, vômito, dor abdominal, hematêmese e melena. Insuficiência renal grave por duas a três semanas é observada em sobreviventes. Inflamação hemorrágica e edema extensivo da árvore broncopulmonar são observados nos casos fatais. A hemodiálise é o tratamento de escolha na intoxicação por álcool isopropílico. O etanol parece aumentar, mais do que reduzir, os efeitos tóxicos do álcool isopropílico.

ETILENOGLICOL

O etilenoglicol é utilizado como anticongelante e é altamente tóxico se ingerido. É depressor do SNC e é metabolizado pela álcool-desidrogenase a glicoaldeído e, então, pela aldeído-desidrogenase a ácido glicólico. O ácido glicólico é convertido a ácido oxálico. Os metabólitos parecem ser amplamente responsáveis pela toxicidade renal aguda observada com o etilenoglicol. Este achado pode ser particularmente verdadeiro para o ácido oxálico, que forma cristais nos túbulos renais.

A toxicidade causada pelo etilenoglicol é tratada pela correção da acidose metabólica com bicarbonato de sódio. O etanol também é utilizado para evitar a conversão do etilenoglicol aos seus metabólitos por competir com a álcool-desidrogenase. Para tratar a toxicidade por etilenoglicol é utilizado o 4-metilpirazol, potente inibidor da álcool-desidrogenase.

PROPILENOGLICOL

O propilenoglicol é utilizado como substituto para o etilenoglicol. É anticongelante eficiente e é muito menos tóxico que o etilenoglicol. O propilenoglicol também é utilizado como solvente para fármacos e em alimentos. Embora possa deprimir o SNC, poucos efeitos são observados nas concentrações habitualmente utilizadas.

FÁRMACOS UTILIZADOS PARA A DESINTOXICAÇÃO DO ÁLCOOL E PARA O TRATAMENTO DA DEPENDÊNCIA AO ÁLCOOL

Nome não registrado (genérico)	*Nome registrado (comercial)*
Benzodiazepínicos	
Diazepam	Valium
Oxazepam	Serax
Antagonistas de opioides	
Naltrexona	Vivitrol
Inibidor da álcool-desidrogenase	
Dissulfiram	Antabuse
Antagonista do receptor glutamato (mGluR5)	
Acamprosato	Campral

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Acamprosate campral for alcoholism. *Med Lett Drugs Ther* 47:1-3, 2005.
2. Baker RC, Kramer RE: Cytotoxicity of short-chain alcohols. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 39:127-150, 1999.
3. Baumberg B: The global economic burden of alcohol: a review and some suggestions. *Drug Alcohol Rev* 25:537-551, 2006.
4. Beckemeier ME, Bora PS: Fatty acid ethyl esters: potentially toxic products of myocardial ethanol metabolism. *J Mol Cell Cardiol* 30:2487-2494, 1998.
5. Bode C, Bode JC: Activation of the innate immune system and alcoholic liver disease: effects of ethanol per se or enhanced intestinal translocation of bacterial toxins induced by ethanol? *Alcohol Clin Exp Res* 11(Suppl):166S-171S, 2005.
6. Chiriboga CA: Fetal alcohol and drug effects. *Neurologist* 9:267-279, 2003.
7. Costa LG, Vitalone A, Guizzetti M: Signal transduction mechanisms involved in the antiproliferative effects of ethanol in glial cells. *Toxicol Lett* 149:67-73, 2004.
8. De-Witte P, Littleton J, Parot P, et al: Neuroprotective and abstinence-promoting effects of acamprosate: elucidating the mechanism of action. *CNS Drugs* 19:517-537, 2005.
9. Harper C: The neurotoxicity of alcohol. *Hum Exp Toxicol* 26:251-257, 2007.
10. Hines LM, Stampfer MJ, Ma J, et al: Genetic variation in alcohol dehydrogenase and the beneficial effect of moderate alcohol consumption on myocardial infarction. *N Engl J Med* 344:549-555, 2001.
11. Lieber CS: The discovery of the microsomal ethanol oxidizing system and its physiologic and pathologic role. *Drug Metab Rev* 36:511-529, 2004.
12. Lumeng L, Crabb DW: Alcoholic liver disease. *Curr Opin Gastroenterol* 16:208-218, 2000.
13. McKnight AJ, Langston EA, McKnight AS, et al: Sobriety tests for low blood alcohol concentrations. *Accid Anal Prev* 34:305-311, 2002.
14. Miller MW: Effects of alcohol on the generation and migration of cerebral cortical neurons. *Science* 233:1308-1311, 1986.
15. Shakespeare W: Macbeth. In Wells S, Taylor G, editors: *William Shakespeare, the complete works*, Oxford, 1986, Clarendon Press.
16. Voigt MD: Alcohol in hepatocellular cancer. *Clin Liver Dis* 9:151-169, 2005.
17. Wolf KK, Wood SG, Allard JL, et al: Role of CYP3A and CYP2E1 in alcohol-mediated increases in acetaminophen hepatotoxicity: comparison of wild-type and CYP2E1(–/–) mice. *Drug Metab Dispos* 35:1223-1231, 2007.
18. Zhang X, Li SY, Brown RA, et al: Ethanol and acetaldehyde in alcoholic cardiomyopathy: from bad to ugly en route to oxidative stress. *Alcohol* 32:175-186, 2004.

BIBLIOGRAFIA

Karch SB, editor: *Drug abuse handbook*, Boca Raton, FL, 2007, CRC Press/Taylor Francis.

Leevy CB, Elbeshbeshy HA: Immunology of alcoholic liver disease, *Clin Liver Dis* 9:55-66, 2005.

Watson RR, Preedy VR, editors: *Nutrition and alcohol: linking nutrient interactions and dietary intake*, Boca Raton, FL, 2004, CRC Press.

CAPÍTULO 44

*Agentes Anticáries**

SARAT THIKKURISSY

A cárie dental é um processo patológico de etiologia microbiana que resulta na destruição localizada dos tecidos dentários. Da perspectiva anatômica e microbiológica, existem diversos tipos diferentes: cárie de sulco e fissura, cárie de superfície lisa, cárie de raiz e cárie profunda de dentina. O processo de destruição dentária envolve a dissolução da fase mineral, constituído primariamente de cristais de hidroxiapatita, por meio da ação de ácidos orgânicos produzidos pela fermentação bacteriana. Para reconhecer as atividades dos agentes anticáries, é imperativo compreender que o início e a progressão da cárie baseiam-se no princípio de remineralização *versus* desmineralização, como parte da dinâmica contínua. O resultado equilibra-se entre estes dois controles diretos de efusão e difusão dos minerais dentro e fora da grade do esmalte. A Figura 44-1 esboça os fatores protetores e patológicos da cárie dental.[25] As bases biológicas da cárie dental envolvem três fatores principais: o hospedeiro, particularmente o dente e saliva; a microflora e seu substrato, e a dieta. Acrescente-se um quarto fator, o tempo, que deve ser considerado em qualquer discussão sobre causas da cárie. Estes fatores podem ser representados como quatro ciclos envolvidos (Fig. 44-2).

Para ocorrer a cárie, certas condições dentro de cada um destes fatores deverão ser favoráveis. As cáries necessitam de hospedeiro suscetível, flora oral cariogênica e substrato apropriado: todos estes fatores devem estar presentes juntos por tempo suficiente. A prevenção atual baseia-se na tentativa de modificar estes três aspectos centrais. Exemplos incluem terapias utilizadas com o objetivo de (1) aumentar a resistência do hospedeiro (fluorterapia, selantes oclusais, imunização), (2) redução do número de microorganismos cariogênicos em contato com o dente (controle de placa e agentes antiplaca, (3) modificação do substrato mediante a seleção de alimentos não cariogênicos, e (4) redução do tempo em que a microflora é abastecida com substrato por meio da limitação da frequência de ingestão de substrato fermentável. Considerações com todos os quatro fatores vão além da esfera deste capítulo. Fatores dietéticos, imunização de cáries e selantes oclusais são discutidos em detalhes em livros-texto de nutrição e cariologia. Com relação aos fatores do hospedeiro, quantidade e a qualidade adequadas do fluido salivar são mecanismos protetores bem estabelecidos. Problemas de xerostomia, particularmente como efeito secundário de diversos fármacos, são discutidos em outra parte deste livro. Este capítulo dirige-se aos fluoretos como agentes anticariogênicos, para aumentar a resistência do hospedeiro à cárie, e como agente antibacteriano.

O flúor é um membro da família halogênica e é o mais eletronegativo de todos os elementos, o que o faz extremamente reativo. O flúor combina-se com quase todos os elementos. Ele também é reativo com radicais orgânicos e raramente é encontrado em estado livre na natureza, porém está amplamente distribuído como fluoreto* na crosta terrestre; é o sétimo elemento em abundância (0,06% à 0,09%). Ele, geralmente, ocorre em minerais como fluorespato (CaF_2), criolita (Na_3AlF_6) ou fluorsilicato (Na_2SiF_6) e um tipo de rocha em forma de mica, em várias misturas e como pegmatita. Em tecidos biológicos mineralizados, como ossos e dentes, ocorre como cristal impuro de apatita, não como fluorapatita ($Ca_{10}[PO_4]_6F_2$). A grade dos cristais biológicos de apatita também contém muitas impurezas em si própria ou adsorvidas na superfície.[81] Íons de carbonato (2% à 5%) substituem alguns íons fosfatos; alguns Ca^{++} são substituídos por outros íons, como $Na^{+,}$ K^+, Mg^{++} e Zn^{++}; e alguns íons de hidroxila são substituídos por fluoretos. A representação aproximada da fórmula da apatita é $Ca_{10-x}(Na)_x(PO_4)_{6-y}(CO_3)_z(OH)_{2-u}(F)_u$. Embora apenas algumas hidroxilas da grade de apatita sejam substituídas por fluoretos (ou seja, u é muito menos que dois), esta mudança altera profundamente a resistência do esmalte à desmineralização.

Nesta discussão, a terapia com flúor para a prevenção da cárie dental é considerada sob dois aspectos principais: flúor sistêmico e flúor tópico. Embora esta divisão seja conveniente como finalidade didática e sirva para distinguir entre as doses de uso muito pequenas por via sistemica e as concentrações maiores de flúor usadas topicamente, tem-se tornado cada vez mais evidente que tal separação não é absoluta e que fluoretos, quando ingeridos para efeito sistêmico, também possuem benefício tópico, mesmo em baixas concentrações nos dentes que já tiveram sua erupção. Este efeito tópico pode ser direto, quando a água contém flúor e quando comprimidos ou pastilhas são ingeridas, ou efeito indireto, através da elevação da pequena elevação da concentração de flúor na saliva após sua ingestão. Da mesma forma, agentes de flúor tópico podem ser engolidos, particularmente por jovens, e virem a exercer efeito sistêmico nos dentes que ainda estão em processo de mineralização.

Teorias anteriores asseguram que o flúor recebido sistemicamente (pré-erupção dentária) foi de suma importância na prevenção de cáries e que foi desnecessária a continuação do uso de fluoretos na água após o esmalte estar mineralizado.[52] Descobertas subsequentes demonstraram claramente os benefícios, todavia, da pós-erupção ou exposição tópica ao flúor; em crianças em algumas comunidades que pararam a fluoretação da água, ou em crianças que se mudaram para longe das comunidades com fluoretação, o índice de cáries aumentou. Mais recentemente, algumas investigações têm discutido que o efeito do flúor tópico, pós-eruptivo, é importante apenas para a prevenção da cárie, e seus benefícios sistêmicos são mínimos.[24,47] Análises cuidadosas de epidemiologia das cáries, de acordo com o tempo de erupção, relacionadas com

*O autor reconhece a contribuição do Dr. Ernest Newburn para este capítulo.

*Neste capítulo, o termo Flúor é usado para indicar o elemento como o ânion livre ou como outros elementos estão ligados na forma molecular.

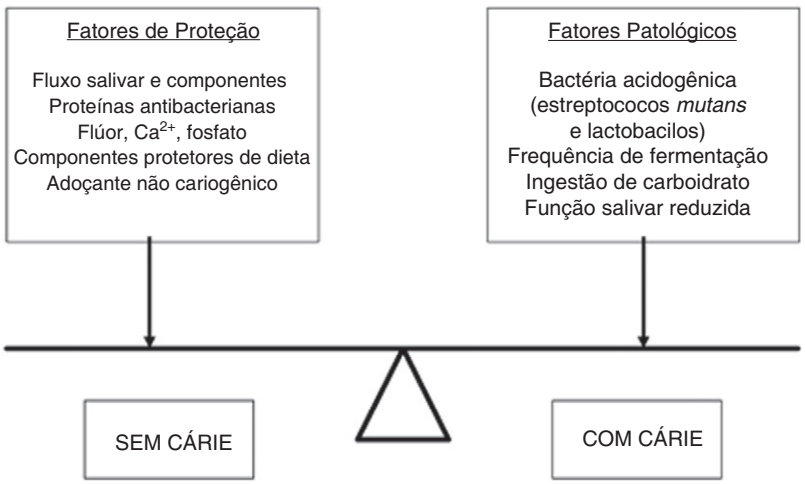


FIGURA **44-1** Diagrama esquemático representando a balança entre fatores patológicos e fatores de proteção no processo de cárie dentária. (De Featherstone JD: The continuum of dental caries — evidence for a dynamic disease process, *J Dent Res* 83 [Spec No. C]: C39-C42, 2004.)

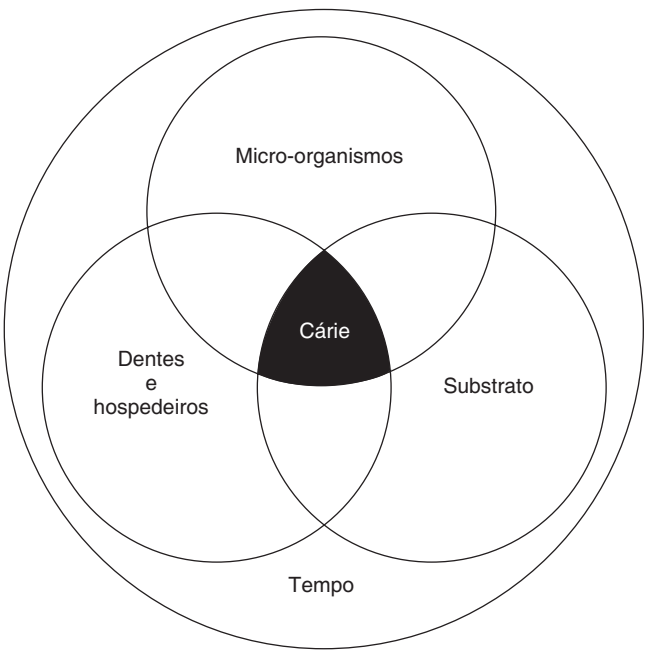


FIGURA **44-2** Etiologia da cárie dental. Os três círculos internos representam os fatores envolvidos no processo da cárie; todos os três devem agir concomitantemente para a cárie acontecer. O quarto círculo, incluindo todos, representa o tempo, que afeta cada um dos fatores individuais.

o princípio da fluoretação da água, revelaram, entretanto, efeitos benéficos significativos nos períodos pré- e pós-eruptivo.[30,77] Aproximadamente dois terços da redução da cárie de sulco e fissura provêm da fluoretação pré-eruptiva, ao passo que em superfícies lisas este decréscimo foi de apenas 25%. Em superfícies proximais, metade da redução foi ocorreu com o flúor pré-eruptivo e a outra metade com o flúor pós-eruptivo.[31] Efeito máximo de proteção de cáries, com a fluoretação da água, foi tido como ideal com a exposição de todos os tipos de superfícies nos períodos pré- e pós-eruptivo.[77]

FLÚOR SISTÊMICO

Fluoretação da Água de Abastecimento Público

Levantamentos epidemiológicos clássicos sobre a prevalência da cárie dental, realizados por Dean e outros, durante o final da década de 1930 e início da década de 1940, mostraram relação inversa entre a prevalência de cáries e a concentração de flúor na água utilizada. Inicialmente, estes levantamentos foram limitados às crianças em idade escolar que residiam em diferentes cidades, com concentrações de flúor maiores ou menores na água de abastecimento (Fig.44-3). Posteriormente, verificou-se que adultos e crianças que consumiram água fluoretada continuamente tiveram menor perda de dentes e menor incidência de cáries, extrações e dentes restaurados. A importância crescente da Odontologia Geriátrica revelou que a residência contínua em comunidades com fluoretos de ocorrência natural está associada a significativa redução na prevalência de cáries das raízes ou de restaurações endodônticas nessas populações.[6,79]

A fluoretação dental (discutida posteriormente) tem sido diretamente relacionada com a concentração de flúor na ingestão de água. O nível ideal de flúor na água de abastecimento que promove proteção contra cáries ainda implica risco mínimo de fluorose. A concentração ideal depende da média diária máxima da temperatura do ar na comunidade (a temperatura influencia na quantidade de água ingerida). Em climas temperados, nos quais a temperatura diária anual média é de 14,7° C a 17,7°C, o nível ideal de flúor é de 1 ppm. Estudos independentes, cuidadosamente controlados, conduzidos durante as décadas de 1940 e 1960, têm mostrado que se o flúor for adicionado à água de abastecimento doméstico para levá-la ao nível ideal (água de fluoretação controlada), as cáries podem ser reduzidas em 50% a 60% (Fig. 44-4). Estas verificações clínicas foram realizadas nos Estados Unidos e no Canadá, os primeiros países a iniciar tais programas, e em diversas populações na Austrália, em Hong Kong, na Irlanda, na Alemanha, nos Países baixos e no Reino Unido. Mais recentemente, em função do uso de flúor tópico, difundido diariamente e da ingestão de alimentos contendo flúor e bebidas feitas em comunidades fluoretadas, a diferença de prevalência de cáries entre comunidades fluoretadas e não fluoretadas vem sendo relatada como sendo de 15% a 40% , dependendo da idade do grupo e da área estudada.[59]

Em algumas regiões dos Estados Unidos, a maior proporção da população está vivendo em comunidades fluoretadas de maneira ideal, então, a minoria da população, cuja água fluoretada está abaixo da ideal, pode estar recebendo quantidade significativa de alimentos e bebidas processados em áreas com fluoretação ideal, produzindo efeito de "difusão" ou "em círculo" na redução da cárie. A falha de avaliação do efeito de difusão pode resultar na subestimação dos benefícios totais da água de fluoretação, especialmente em regiões de exposição de exposição difusa elevada.[29] Estudos no Canadá demonstraram que o processamento de bebidas, especialmente refrigerantes, em comunidades fluoretadas tem sua distribuição em áreas não fluoretadas.[14] O efeito circular, entretanto, não pode ser aplicado uniformemente em todos os Estados Unidos.

Existem diferenças regionais evidentes; em um relatório de 2006 do Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

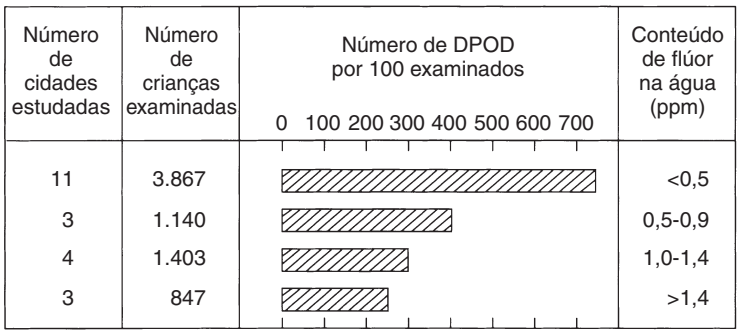


FIGURA **44-3** Dados de 21 cidades agrupadas dos Estados Unidos, de acordo com o conteúdo de flúor na água potável. Um relacionamento inverso entre a prevalência de cárie e o flúor contido na água é ilustrado. DPOD, Dentes cariados, perdidos e obturados. (De Newbrum E, editor: *Fluorides and dental caries*, 3ª ed, Springfield, IL, 1986, Charles C Thomas.)

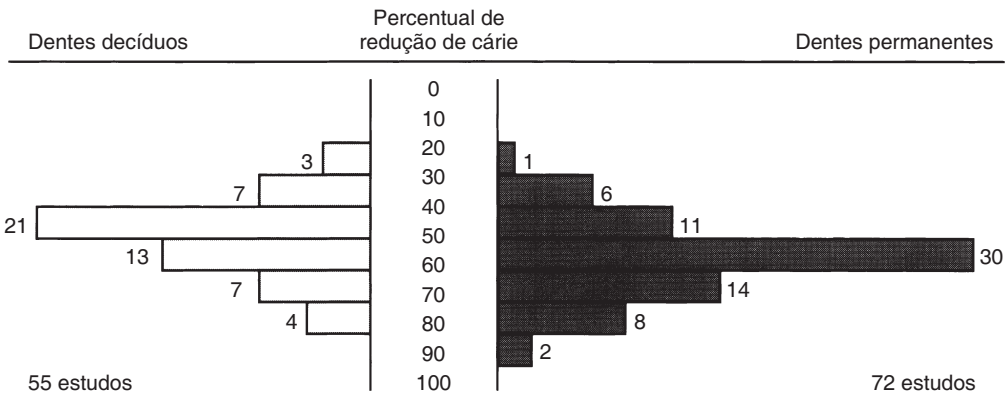


FIGURA **44-4** Reduções de cáries (porcentagem) observadas em 55 estudos de controle de efetividade da fluoretação em 20 países. Cinquenta e cinco estudos tiveram resultados para a dentição decídua e 72 estudos tiveram resultados para a dentição permanente. (De Murray JJ, Rugg-Gunn AJ: *Fluorides in caries prevention*, 2ª ed, Bristol, 1982, Jhon Wright & Sons.)

sobre populações que receberam água potável pública idealmente fluoretada para consumo, observou-se que 54% da população de Utah que recebeu água potável pública fluoretada idealmente e que houve aumento de 148% em relação a 2002, ao passo que uma região fechada de Nevada reportou que 72% desta população recebeu água potável pública idealmente fluoretada, com aumento de somente 4%.[10] Estas flutuações de estado para estado estão apresentadas na Tabela 44-1. Nos Estados Unidos, aproximadamente 184 milhões de indivíduos (69% da população) foram abastecidos com água potável idealmente fluoretada.[10] Estes totais também foram maiores que os relatados em 2002 (162 milhões, 66%).[3] Mundialmente, mais de 300 milhões de indivíduos estão agora consumindo água que também é ajustada ou naturalmente contém concentração de flúor ideal.

Adversários da fluoretação da água vêm questionando sua segurança, com comparações, ainda cuidadosas, em comunidades com concentração de flúor em água de abastecimento ideal *versus* inferior à ideal, e têm encontrado diferenças não significativas na frequência de defeitos de nascença ou na estatística de mortalidade (incluindo mortes de doenças cardíacas, câncer e acidente vascular encefálico). A fluoretação ideal da água potável não confirma o risco de câncer detectável em humanos, como evidenciado por extensos dados epidemiológicos.[86] O cuidadoso exame médico em crianças de comunidades fluoretadas e não fluoretadas foi empreendido em alguns estudos iniciais de controle de fluoretação da água; nenhuma diferença significativa foi encontrada na saúde ou no crescimento e no desenvolvimento. Um estudo foi bastante detalhado e incluiu frequência de tonsilectomia; altura e peso; início de menstruação; densidade óssea, por meio de exame de raio X das mãos e dos joelhos; maturação esquelética; concentração de hemoglobina no sangue; valores de eritrócitos e leucócitos; análise da urina, textura, cor e umidade da pele e erupções na pele.[74] A conclusão deste estudo pediátrico, de longo prazo, foi que a redução de cáries não foi acompanhada por nenhuma indicação de qualquer efeito adverso do uso de água fluoretada.

Algumas preocupações vêm sendo levantadas sobre uma possível relação entre o flúor na água de abastecimento e a frequência de fraturas de quadril. De vários estudos, dois mostraram a relação de proteção e três mostraram aumento relativo do risco. Estes conflitos encontrados são causados por patogênese multifatorial de fraturas osteoporóticas (tabagismo, ter esqueleto delgado e pequeno, história de fratura prévia, ingestão excessiva de álcool, deficiência de estrogênio, inatividade física) e pode revelar-se sem possibilidade para resolver os atuais métodos epidemiológicos ecológicos.[43] Os resultados coletivos de todos estes estudos, em frequências de fraturas de quadril, têm resultado em relativamente pequena ou nenhuma associação, ou tiveram fraco poder estatístico ou não forneceram base para alteração da política de saúde pública da fluoretação da água.[27] Um comitê de peritos da Organização Mundial de Saúde concluiu, "A respeito da fratura de quadril, não há evidências científicas para alterar a atual política de saúde pública no uso do flúor para a prevenção da cárie".[23] Finalmente, a metanálise dos artigos de fluoretação e fratura óssea publicados entre 1966 e 1997 encontraram dados de risco relativo em 1,02. Isto conclui que a fluoretação da água tem pouco efeito protetor ou deletério sobre o risco de fratura.[40]

Outra área que tem sido alvo de muita especulação e atenção pública tem sido a teórica relação entre a exposição do flúor e o osteossarcoma. Bassin e colaboradores[7] sugeriram potencial correlação positiva entre a água potável fluoretada e o osteossarcoma, em homens. Este estudo possui muitas deficiências notáveis, como basear-se largamente em entrevistas e ser sujeito à tendência de ideias pré-concebidas, como a associação de fluoretos de água potável pública com o atual consumo de flúor e falta de análise biológica da concentração de flúor no osso. Bassin e colaboradores[7] foram rápidos em enfatizar que novos estudos que avaliam diretamente a compreensão de flúor e as variáveis confusas de endereço são necessários, antes de qualquer conclusão primária ser obtida.[4] Discussão mais detalhada sobre a afirmação dos riscos de saúde da fluoretação da água pode ser encontrada em outros documentos.[34,60]

TABELA **44-1**

Dados do CDC sobre a Variação da Fluoretação das Águas por Estado nos Estados Unidos (2006)

ESTADO	%	PESSOAS QUE RECEBEM ÁGUA FLUORETADA	PESSOAS SERVIDAS PELO SCA	POSIÇÃO
Estados Unidos	69,2	184.028.038	265.794.525	
Alabama	82,9	3.814.295	4,599.030	20
Alasca	59.5	308.801	519.379	35
Arizona	56,1	3.147.245	5.611.581	38
Arkansas	64,4	1.648.317	2.561.312	33
Califórnia	27,1	9.881.390	36.457.549	48
Carolina do Norte	87,6	5.689.906	6.498.294	18
Carolina do Sul	94,6	3.335.873	3.545.617	9
Colorado	73,6	3.085.319	4.190.698	26 (empate)
Connecticut	88,9	2.393.487	2.691.412	17
Dakota do Norte	96,2	552.785	574.346	4
Dakota do Sul	95,0	657.022	691.333	7 (empate)
Delaware	73,6	603.207	819.176	26 (empate)
Distrito de Colúmbia	100,0	581.530	581.530	
Flórida	77,7	13.006.128	16.729.803	24
Geórgia	95,8	8.974.304	9.393.941	5
Havaí	8,4	107.684	1.285.498	50
Idaho	31,3	316.350	1.011.949	45 (empate)
Illinois	98,9	11.355.747	11.484.994	2
Indiana	95,1	4.327.916	4.550.057	6
Iowa	92,4	2.363.277	2.558.575	12
Kansas	65,1	1.669.657	2.563.505	32
Kentucky	99,8	4.199.519	4.206.074	1
Louisiana	40,4	1.731.807	4.287.768	43
Maine	79,6	501.290	630.136	22
Maryland	93,8	4.549.055	4.847.653	10
Massachusetts	59,1	3.802.732	6.437.193	36
Michigan	90,9	6.664.706	7.335.365	14
Minnesota	98,7	3.905.754	3.956.659	3
Mississippi	50,9	1.480.601	2.910.540	41
Missouri	79,7	3.928.100	4.928.689	21
Montana	31,3	248.850	794.563	45 (empate)
Nebraska	69,8	991.292	1.420.624	31
Nevada	72,0	1.744.984	2.422.152	30
New Hampshire	42,6	354.637	832.656	42
Nova Jérsei	22,6	1.771.324	7.839.608	49
Novo México	77,0	1.207.034	1.567.857	25
Nova Iorque	72,9	12.733.582	17.471.590	29
Ohio	89.3	8.948.975	10.021.630	16
Oklahoma	73,5	2.493.521	3.392.725	28
Oregon	27,4	839.727	3.069.204	47
Pensilvânia	54,0	5.610.873	10.390.234	40
Rhode Island	84,6	826.863	977.261	19
Tennessee	93,7	4.889.987	5.220.410	11
Texas	78,1	16.979.975	21.731.824	23
Utah	54,3	1.216.980	2.242.897	39
Vermont	58,7	310.953	529.441	37
Virgínia	95,0	5.830.328	6.135.847	7 (empate)
Washington	62,9	3.542.948	5.628.782	34
West Virginia	91,7	1.247.301	1.360.193	13
Wisconsin	89,7	3.471.706	3.868.775	15
Wyoming	36,4	162.396	446.323	44

CDC, Centers of Disease and Prevention; *SCA*, Sistema Comunitário de Água

Os adversários têm-se focado mais recentemente no uso do ácido fluorossilícico e nos seus sais de Na^+, que juntos perfazem 91% dos agentes de fluoretação utilizados pela American Water Works (Trabalho Americano de Água).[84] Eles têm afirmado que o íon de fluorsilicato (SiF_6^-) promove a solubilização do chumbo vindo da distribuição pública, aumentando a concentração de chumbo na torneira. Em vista disso, eles acreditam que o fluorsilicato residual é responsável por reduzir o pH gástrico e converter partículas de chumbo em íons de chumbo biodisponíveis, aumentando sua captação na corrente sanguínea.[50,51] Supostamente, tal aumento de concentração de chumbo no sangue está relacionado com comportamento agressivo e violento. Embora as cinéticas da dissociação e hidrólise do fluorsilicato sejam pouco compreendidas, todos os dados sugerem que o equilíbrio deveria ter sido alcançado pelo tempo que a água leva para chegar à torneira do consumidor, e não pelo tempo que ela leva para deixar sua casa.[84,85]

Não há prova de que a ingestão de chumbo ou seus biodisponíveis esteja aumentando.

A fluoretação da água pública continua sendo a pedra angular do programa ideal de prevenção da cárie. Sua eficácia na redução da prevalência de cárie vem sendo amplamente demonstrada e sua segurança também está bem estabelecida. Os benefícios de custo são impressionantes, mas ainda mais importantes, são os valores dos dentes salvos da extração e anulação da dor e desconforto de lesões das cáries e perda de tempo na escola e no trabalho.

Fluoretação da Água de Abastecimento de Escolas

Pelo fato de o abastecimento central de água ser indisponível para grande segmento da população mundial, outro método de prevenção da cárie vem sendo utilizado. Pesquisas têm mostrado que o regulador de flúor presente na água de abastecimento das escolas produz redução na cárie dental sem provocar fluorose dental. Crianças passam de 20% a 25% do total de suas horas acordadas na escola anualmente, e este quadro pode ser aumentado se programas pós-escola forem considerados. Para compensar parte deste tempo de exposição ao flúor, a recomendação atual de concentração de flúor na água das escolas é de 4,5 vezes o valor ideal recomendado para comunidade com água fluoretada na mesma área geográfica. A desvantagem da fluoretação da água é que as crianças passam 5 a 6 anos antes de frequentarem a escola e beberem a água com flúor. A prevenção máxima de cárie reverte-se quando a água fluoretada é consumida desde o nascimento. A continuação da proteção não é promovida quando a criança deixa a escola. Operação e manutenção de pequenos sistemas de fluoretação (p. ex., sistemas que servem menos de 500 pessoas) criam dificuldades logísticas e práticas.

Suplementos de Flúor

Água pública fluoretada é o melhor método para o fornecimento de flúor sistêmico, por causa dos benefícios obtidos automaticamente sem a necessidade de qualquer esforço consciente. Quando a fluoretação da água não é possível, em função de poços individuais (aproximadamente 20% da população dos EUA), ou quando há oposição política, desinteresse ou falta de fundos impedindo esta implementação (aproximadamente 30% da população dos EUA), os suplementos oferecem uma fonte alternativa de flúor sistêmico. Comprimidos de flúor e pastilhas vêm sendo testados inequivocamente, para serem agentes cariostáticos efetivos, fornecidos como suplementos, tomados diariamente, de forma contínua, desde o nascimento até, aproximadamente, os 16 anos de idade. Os efeitos cariostáticos dos suplementos de flúor variaram de menos de 10% a mais de 80%, geralmente dependendo de quanto mais cedo a suplementação iniciou-se após o nascimento e seu grau de assiduidade.[19] A maior redução de cárie tem sido relatada em prática pediátrica privada, em que há um elevado grau de motivação por parte dos profissionais, que prescrevem os suplementos, os pais que ministram os suplementos para as crianças mais novas e as próprias crianças, quando se tornam mais velhas e começam a ser responsáveis por tomar os suplementos. Quando a distribuição dos suplementos de flúor é atendida em larga escala, tal como pelos centros comunitários de saúde, pelas clínicas pediátricas e pelos departamentos de saúde municipais, a adesão a longo prazo, tem sido insuficiente. Estima-se que 16% das crianças menores de 2 anos dos EUA utilizaram suplemento de flúor em 1986,[61] mas a adesão tende a diminuir em crianças mais velhas. Têm havido debates sobre a eficácia da suplementação do flúor e uma revisão sistemática comissionada em 2008 pela American Dental Association (ADA) concluiu que "durante os três primeiros anos de vida, entretanto, há apenas evidência limitada com relação à efetividade do suplemento de flúor na prevenção de cáries".[39]

A suplementação profissional de flúor pode basear-se idealmente na frequência do risco de cárie.[1] A dosagem correta na prescrição do suplemento de flúor depende de dois fatores: a idade da criança e a existência da concentração de flúor na água de abastecimento (Tabela 44-2). A última informação pode ser obtida com a autoridade local de abastecimento de água (exceto em casos de poço particular). Falhas para determinar a concentração de flúor na fonte de água pública podem resultar em sobredosagem de flúor e, consequentemente, em fluorose dental. Para crianças mais novas, gotas são mais convenientes que comprimidos, pois podem ser diretamente colocadas dentro da boca das crianças, com o conta-gotas ou adicionadas aos alimentos (p.ex., cereais) ou bebidas (p.ex., leite, fórmula ou suco). Para crianças mais velhas, que já tiveram a erupção dos primeiros dentes, comprimidos de flúor ou pastilha estão disponíveis em 0,25 mg, 0,5 mg e 1 mg e promovem benefícios sistêmicos quando ingeridos e benefícios tópicos quando são mastigados ou esfregados nos dentes. Não mais de 120 mg de flúor (264 mg de fluoreto de sódio) deve ser colocado em qualquer recipiente, que deve ser fornecido à prova de crianças e rotulados: "Cuidado – mantenha fora do alcance de crianças". A prescrição da amostra do suplemento de flúor para criança de dois anos de idade, residente em comunidade com 0,1 ppm de flúor na água de abastecimento, é mostrada na Figura 55-5.

TABELA **44-2**

Posologia (mg/dia) do Suplemento de Flúor pela Associação Dental Americana*

	CONCENTRAÇÃO DE FLÚOR (ppm) NA ÁGUA POTÁVEL PRIMÁRIA		
IDADE (Anos)	**<0,3**	**0,3-0,6**	**>0,6**
0-0,5	0	0	0
0,5-3	0,25	0	0
3-6	0,5	0,25	0
6-≥16	1	0,5	0

*Council on Dental Therapeutics, 1994.

Como o suplemento de flúor está sendo tomado como comprimido único, causando rápida elevação na concentração de flúor no sangue, a maioria dos estudos tem identificado isto como o maior fator de risco para a fluorose dental.[73] Práticas atuais de prescrição de flúor vêm sendo submetidas a estudo rigoroso e isto, geralmente, está de acordo que a redução da dosagem está indicada no período da idade do nascimento aos seis anos, pois é neste período que os dentes permanentes anteriores são vulneráveis à fluorose dental (a "janela de vulnerabilidade"). A redução da dosagem da tabela de suplemento de flúor vem sendo aceita pela ADA, American Academy of Pediatric Dentistry e American Academy of Pediatric, como mostrado na Tabela 44-2.[2] No grupo dos 6 meses aos 3 anos de idade é recomendado que as gotas de flúor sejam preparadas na forma mais diluída, contendo 0,25 mg de flúor em 0,25 mL (em vez de em uma única gota), para diminuir erros de superdosagem em casa. No Canadá, uma redução mais drástica na dosagem – sendo sem suplementos até 3 anos de idade; 0,25 mg aos 3, 4 e 5 anos; e 1 mg com 6 anos – é recomendada.[13]

Os dados são insuficientes para estabelecer a eficácia do suplemento pré-natal oferecido às mães grávidas na redução de cárie dos filhos. A U.S. Food and Drug Administration (FDA) não permite nenhuma preparação de flúor para ser rotulada, representada ou anunciada para uso pré-natal. Apenas uma pequena porção do esmalte dos dentes primários (geralmente os incisivos) entrou na etapa de mineralização secundária (etapa de maturação) ao nascimento e quase nenhum dente permanente, exceto as pontas dos primeiros molares (que estão em estágio de formação).[17] É mais importante garantir que o suplemento de flúor adequado esteja sendo tomado regularmente após o nascimento. A concentração total de flúor no leite humano é de aproximadamente 0,05 ppm e no leite de vaca, aproximadamente 0,1 ppm. Os dois tipos de leite são fontes insignificantes de flúor. Embora uma criança receba muito pouco flúor do leite materno, na maioria dos casos não há necessidade de suplemento para crianças amamentadas que residam em comunidade com fluoretação ideal. Como a duração média dos cuidados ao nascer nos Estados Unidos é de apenas quatro meses, o total de flúor obtido de suplementos de água idealmente fluorados utilizados na preparação de receitas e

alimentos para bebê é suficiente. Se uma criança mora em uma comunidade com fluoretação abaixo da ideal, deve-se seguir a dosagem da Tabela 44-2.

Vitaminas também não interferem nem potencializam os efeitos de prevenção da cárie de suplemento de flúor, mas aumentam o custo para o paciente. Se a criança necessita de vitamina, a combinação flúor-vitamina pode ser mais conveniente, porém não é provável que as crianças necessitem de vitaminas do nascimento à adolescência. Algumas preparações de flúor-vitamina contêm 60% de açúcar, como adoçante para mascarar o gosto de algumas das vitaminas B. Tais produtos são contraindicados para a prevenção de cáries.

FLÚOR TÓPICO

Nem todos os agentes de flúor e tratamentos são iguais. Diversos compostos de flúor, veículos e concentrações de flúor bem distintas, variando cerca de 100 vezes, têm sido usados em frequências e durações diferentes de aplicação (Tabela 44-3). Todas estas variáveis podem influenciar nos resultados clínicos, com relação à prevenção de cárie e administração. A eficácia do flúor tópico na prevenção de cárie depende da concentração utilizada, da frequência de aplicação e provavelmente, da duração de aplicação e, de certa forma, da especificação do composto de flúor a ser usado.[48,57,58]

Com relação à concentração de flúor usada, a maioria dos estudos em dentifrícios tem mostrado um efeito de dose-resposta[57,70] e a tendência da efetividade clínica da aplicação profissional do agente tópico de flúor é similar (Tabela 44-4).[32,37,88] À respeito da frequência de aplicação do flúor tópico, em estudos do mesmo dentifrício estanhoso de flúor, a eficácia do uso uma vez ao dia, não supervisionada, ou *ad libitum*, foi de aproximadamente 21% de redução da cárie,[38,41] enquanto a eficácia do uso supervisionado três vezes ao dia, foi de aproximadamente 45% de redução da cárie (Tabela 44-5).[64]

Os ensaios clínicos não controlados têm sido relatados com a mesma concentração do agente tópico de flúor sendo testada em durações variáveis de aplicação. Testes *in vitro* de fluoreto de sódio e soluções de flúor fosfato acidulado (FFA) têm mostrado que a incorporação de flúor é relacionada com o tempo e, nos casos de soluções de FFA, a incorporação mais rápida ocorre nos primeiros quatro minutos.[42] Isto é desconhecido, porém, quanto mais rápida a incorporação do flúor, maior a redução de cárie.

Aplicação Profissional de Flúor Tópico

Soluções, géis e espumas

Aplicação tópica semestral de flúor concentrado (2% fluoreto de sódio, 8% fluoreto estanhoso ou FFA contendo 1,23% de flúor) pelo dentista ou higienista dental, fornece uma média de 26% de redução de cárie nos dentes permanentes em crianças moradoras de áreas não fluoretadas.[69] Soluções neutras de fluoreto de sódio (2%) foram primeiramente testadas no início da década de 1940, quando mostraram redução de cárie. Os dentes foram inicialmente limpos com pasta de pedra-pomes e a solução foi aplicada nos dentes por três minutos. A aplicação, mas não a pedra-pomes, foi repetida semanalmente durante um total de quatro aplicações em idades de 3, 7 e 11 anos.[44] Esta sequência de aplicação foi mais utilizada em programas de saúde pública do que na prática privada. Em 1858, 8% do flúor estanhoso também era mostrado como um agente anticárie.[55] O procedimento novamente envolvido no polimento coronário e o flúor estanhoso foi aplicado por quatro minutos, semestralmente. Soluções aquosas de fluoreto estanhoso têm a desvantagem de serem submetidas rapidamente a hidrólise e oxidação; em função de sua instabilidade, precisam ser preparadas recentemente para cada tratamento. O fluoreto estanhoso tem um pH baixo (aproximadamente 2,7) e tem um gosto desagradavelmente ácido e metálico. Muitas pesquisas também têm relatado dentes manchados (do marrom claro ao preto) por lesões cariosas, áreas hipocalcificadas ao redor de margens de restaurações, após a aplicação do fluoreto estanhoso.[54] Esta descoloração é causada pela conversão fosfato de estanho, no esmalte, em sulfeto de estanho, que tem a característica de cor marrom escura ou preta.

TABELA 44-3

Quantidade de Concentração Terapêutica de Flúor em Agentes Tópicos Usados na Prevenção da Cárie

VEÍCULO/MÉTODO	CONCENTRAÇÃO DE FLÚOR (ppm)
Bochecho, diário	230
Dentifrício, Criança	250-500
Bochecho, semanal	920
Dentifrício, adulto	1.000-1.500
Autoaplicação de gel ou colutório, prescrição	5.000
Aplicação profissional de solução de fluoreto de sódio	9.200
Aplicação profissional de solução de FFA, gel, espuma	12.300
Aplicação profissional de solução de fluoreto estanhoso	19.500
Aplicação profissional de verniz	22.600

FFA, flúor fosfato acidulado

TABELA 44-4

Comparação da Efetividade da Aplicação Tópica Profissional de Agentes Fluoretados

AGENTE	CONCENTRAÇÃO DE FLÚOR (ppm)	TAXA DE EFETIVIDADE (% REDUÇÃO DA CÁRIE)*
2% de fluoreto de sódio	9.200	29
FFA (1,2% de flúor)	12.300	22
8% de fluoreto estanhoso	19.500	32
Verniz fluoretado (5% de fluoreto de sódio)	22.600	38

*Estimativa da efetividae de diversas fontes.[32,37,88]
FFA, flúor fosfato acidulado

Nos Estados Unidos, a forma mais popular da terapia de flúor no consultório é a aplicação de FFA na forma de solução, gel ou espuma. Agentes FFA devem ter um pH de aproximadamente 3,0 e conter 1,23% de flúor e 0,1 mol/L de ácido ortofosfórico. O pH baixo deste agente favorece a incorporação mais rápida de flúor pelo esmalte e a presença de ortofosfato previne a dissolução do esmalte pelo efeito do íon comum. A aplicação de uma destas soluções ou géis é precedida pelo polimento coronário e o agente deve ser aplicado por quatro minutos, normalmente com um dispositivo aplicador descartável. O procedimento deve ser repetido semestralmente. A necessidade do polimento coronário, precedida da aplicação do gel de FFA tem sido questionada e ensaios clínicos indicam que a eficácia do gel é similar, independentemente se o polimento coronário for realizado.[71] Alguns produtos comerciais têm sido confeccionados com base em reclamações, e precisaram reduzir o tempo de aplicação para um minuto em vez de quatro. Alguns estudos têm sugerido que o tempo de aplicação prolongada do gel de FFA pode alterar a superfície morfológica e as propriedades da composição das resinas.[46] Estas reclamações não têm sido apoiadas por estudos clínicos que mostram a redução de cárie; até que sejam concluídas, a aplicação de quatro minutos do agente deve ser o método empregado.

Por esses agentes utilizados no consultório dentário conterem, relativamente, alta concentração de flúor, o operador deve obser-

TABELA **44-5**

Frequência da Escovação Dentária Supervisionada de Dentifrício com Flúor Estanhoso e Redução de Cáries

ESTUDO	FREQUÊNCIA DA ESCOVAÇÃO	IDADE INDIVIDUAL	TEMPO DE ESTUDO	REDUÇÃO DO CPOD (%)
Jordan e Peterson, 1959[41]	1x/dia	8-12	2 anos	21
Horowitz *et al*., 1966[38]	1x/dia + *ad libitum* uso caseiro	6-10	2 anos	21
Peffley e Muhler, 1960[64]	3x/dia	10-15	2 anos	46
Bixler e Muhler, 1962[9]	3x/dia	12-16	8 meses	45

CPOD, Dentes Cariados Perdidos e Obturados.

var certas precauções para prevenir a ingestão inadvertida destes pelo paciente, que deve estar em posição vertical na cadeira.[31] A suplementação de flúor (no consultório dentário ou em casa) que é utilizada por crianças mais novas, tem tipicamente reduzida a probabilidade de expectoração adequada. A habilidade de cuspir da criança deve ser testada antes do uso do flúor.[62,87] Se soluções forem usadas, os dentes devem ser cuidadosamente isolados com roletes de algodão ou compressas de gaze e solução suficiente apenas para banhar a superfície dos dentes e mantê-los úmidos, deve ser aplicada. Se gel em moldeiras for utilizado, apenas uma mínima quantidade de gel deve ser dispensada na moldeira, suficiente para cobrir o dente, mas não para exceder da moldeira. O sugador, ou melhor ainda, a sucção de alto vácuo, deve ser usada durante os quatro minutos de aplicação do agente. Para remover a moldeira, todo excesso de gel deve ser removido dos dentes e das gengivas com uma gaze e o paciente deve ser instruído a cuspir completamente. O procedimento de recomendação para reduzir a ingestão do gel, da aplicação profissional, em moldeira está resumido no Quadro 44-1.

Vernizes

Os agentes discutidos anteriormente (fluoreto de sódio, fluoreto estanhoso e FFA) são todas preparações aquosas, mas outras pesquisas têm envolvido soluções não aquosas que são aplicadas como vernizes com maior tempo de retenção na superfície dentária. Em 1964, Schmidt[76] testou o aspecto prático de 2% de verniz de fluoreto de sódio em solução alcoólica de resinas naturais. Após os resultados clínicos deste verniz fluoretado terem mostrado sua eficácia como agente anticárie,[33] isto foi comercializado na Alemanha como 5% preparação de fluoreto de sódio com a marca de Duraphat. Este produto é mais utilizado agora, em aplicação tópicas, em consultório, por toda a Europa, Oriente Médio, Austrália, Nova Zelândia e Ásia; isto é usado, atualmente, em mais de 40 países diferentes ao redor do mundo.

Em meados de 1970, um agente difluorsilano, contendo 0,7% de flúor em verniz poliuoretano foi introduzido para prevenção de cárie na Europa como Protetor de Flúor. Este agente apresenta uma alta incorporação de flúor no esmalte.[68] Ele está disponível nos Estados Unidos como uma cavidade para selamento com verniz e previne a permeabilidade de fluidos e íons metálicos.

Em 1994, 5% de verniz de fluoreto de sódio, denominado Duraflor, contendo FDA, foi aprovado para uso nos Estados Unidos como forro de cavidade. Subsequentemente, a formulação do Duraphat de 5% de verniz de fluoreto de sódio, recebeu aprovação da FDA como agente dessensibilizante dentinário e como forrador de cavidade "dispositivo médico". O profissional pode utilizar o verniz fluoretado para prevenção de cáries, e utilizar a bula com base no julgamento profissional.[89] Há uma extensa literatura sobre a eficácia clínica do verniz Duraphat como um agente anticárie seguro e efetivo para o uso em crianças.[8,66] Uma vantagem do verniz fluoretado é que ele adere na superfície dentária, permitindo uma exposição prolongada do flúor e dissolução. Em metanálise da eficácia do verniz fluoretado[32] usado com rígido critério de inclusão de dados, uma média de redução de cárie de 38% para vernizes fluoretados foi obtida (Tabela 44-4).

QUADRO **44-1**

Procedimentos Recomendados para Reduzir a Ingestão de Flúor pela Aplicação Profissional de Gel em Moldeiras

- Colocar o paciente em posição vertical
- Alertar o paciente para não engolir o gel
- Utilizar pequenas quantidades (≤ 2,5 mL por moldeira)
- Usar moldeiras personalizadas ou de estoque com forros absorventes
- Usar o sugador
- Remover excessos de gel dos dentes e gengivas com gaze
- O paciente deve expectorar totalmente após o tratamento.

Autoaplicação Tópica de Flúor em Casa

Um dos meios mais efetivos de redução de cárie envolve a autoaplicação diária (nos dias de aula) de 1,1% de gel de fluoreto de sódio (cerca de 40% da concentração usada em aplicações profissionais no consultório) em moldeiras personalizadas por cinco minutos, diariamente. A moldeira personalizada maxilar e mandibular é confeccionada por meio de uma plastificadora a vácuo que trata termicamente o polivinil sobre os modelos de gesso dos dentes. Este procedimento inicialmente mostra, em supervisão de programas escolares, uma redução de aproximadamente 75% após dois anos em comunidades não fluoretadas[22] e aproximadamente 30% em comunidades fluoretadas.[21] Esta forma de autoterapia é mais adequada apenas para pacientes com alto risco de cárie, que estão suficientemente motivados para agir de acordo com o regime diário. Isto não é feito com crianças muito novas, mas é apropriado para crianças em idade escolar e tem sido encontrada efetividade em adultos com xerostomia após radioterapia na região da cabeça e do pescoço.[18]

A vantagem desta técnica é que as preparações do flúor ficam em íntimo contato com os dentes, diariamente, por cinco minutos. A saliva é excluída da área de aplicação, portanto não pode diluir a efetividade da concentração do agente ativo do gel. A pressão intermitente de mordida na moldeira plástica bombeia o flúor para cavidades, fissuras e espaços interproximais. Como as moldeiras são personalizadas, uma quantidade mínima de gel (geralmente 0,5 mL) é necessária para cada moldeira. A principal desvantagem é o alto custo para a confecção da moldeira individual para cada paciente, o que a torna inviável para programas escolares.

A autoaplicação por meio da escovação com gel de flúor (0,4% fluoreto estanhoso) tem sido utilizada como alternativa ao método da moldeira personalizada e tem sido ativamente promovida por diversos fabricantes comerciais destes produtos. Apesar dos dados de publicações clínicas não terem sido fornecidos para suportar a eficácia destes agentes, muito dos géis de fluoreto estanhoso têm sido aceitos pelo Conselho para Assuntos Científicos da ADA, provavelmente com base nos resultados com dentifrícios de fluoreto estanhoso. Os géis variam consideravelmente na quantidade de íon estanho disponível.[82] A formulação original desenvolvida nos Veterans Administration Hospitals teve um gosto desagradável, então muitos pacientes com alto risco de cárie

também se recusaram a utilizar o gel ou o usaram apenas esporadicamente. Produtos comerciais têm sido formulados com sabores mais aceitáveis para encorajar a colaboração. Pelo fato de a incorporação de flúor ser tempo-dependente, a aplicação de gel contendo 1.000 ppm de flúor por aproximadamente um minuto pela escovação, não fornece tanta incorporação de flúor, como o gel em moldeiras personalizadas contendo 5.000 ppm aplicado por cinco minutos. Comparações indiretas são úteis para determinar a eficácia clínica destas duas técnicas para a prevenção de cáries.

Bochechos com Flúor

Em meados da década de 1960, pesquisas escandinávias mostraram que bochechos quinzenais, por um minuto, com a solução de 0,2% de flúor sódico (920 ppm de flúor), foram mais efetivos na redução da cárie que um tratamento anual com 10% de flúor estanhoso aplicado profissionalmente, igualmente eficazes a quatro tratamento profissionais com 2% de flúor sódico aplicado a cada três anos e, aproximadamente tão efetivos quanto o uso diário de flúor disponível em dentifrícios.[83] Isto também mostra que o bochecho diário por um minuto, com soluções ainda mais diluídas, contendo 0,05% de flúor sódico (230 ppm de flúor), promoveu ainda mais proteção contra cárie. Bochechos com flúor resultam em aproximadamente 30% de diminuição de cárie.[72]

Os achados originais escandinávios vêm sendo reproduzidos em diversos países ao redor do mundo e agora, o bochecho semanal tem sido amplamente adotado em muitos programas odontológicos em escolas. A popularidade baseia-se no fato de isto ser seguro, efetivo, relativamente barato e fácil de ensinar; necessita de pouco tempo (aproximadamente cinco minutos do tempo de aula, semanalmente); e pode ser supervisionado por qualquer pessoa, não necessariamente dentista. A colaboração pode variar e geralmente é melhor em escolas fundamentais que em escolas de ensino médio e superior. A colaboração depende do sucesso da motivação e do interesse dos professores e administradores da escola no programa de prevenção odontológica.

Bochechos com flúor foram itens prescritos, quando originalmente introduzidos e bochechos de 0,2% de flúor sódico ainda são prescritos. Em 1983, a FDA aprovou a venda de colutórios de flúor sódico a 0,05% , colutórios de fluoreto estanhoso a 0,1% e géis de fluoreto estanhoso a 0,4% como produtos sem necessidade de prescrição médica. Em casos de 0,05% fluoreto de sódio, 10 mL de solução (dosagem recomendada) contêm apenas 2,3 mg de flúor. Os produtos são embalados com prpteções à prova de crianças e a declaração dos seus rótulos é restrita a indivíduos de seis anos ou mais. O colutório deve ser vigorosamente bochechado dentro da boca por um minuto e depois expectorado completamente. O dentista deve avisar ao paciente ou aos pais todas estas instruções a fim de garantir que o agente fique tempo suficiente para assegurar a eficácia e prevenir a ingestão desnecessária do líquido.

Dentifrícios Fluoretados

Na década de 1940, as primeiras avaliações clínicas de dentifrícios contendo flúor foram empreendidas com produtos nos quais o flúor foi simplesmente incorporado em formulações de dentifrícios existentes. Como o sistema abrasivo utilizado nestes novos dentifrícios contia sais de Ca^{++} que interferiram com a ampla oferta de flúor, estes produtos foram ineficazes ou menos efetivos na redução da cárie. O primeiro relato clínico de redução da incidência de cárie em dentifrícios com flúor, comparado com o uso similar de dentifrícios não fluoretados utilizou um sistema de dentifrícios que continha fluoreto estanhoso (0,4%) com abrasivo, pirofosfato de cálcio, que foi tratado termicamente para aumentar sua compatibilidade com o flúor.[56] Em 1960, este dentifrício recebeu uma aceitação provisória, e em 1964 aceitação definitiva pela ADA's Council Dental Therapeutics. Esta aceitação estimulou outros fabricantes a desenvolverem e testarem várias formulações de flúor e sistemas abrasivos. Atualmente, a venda destes produtos ultrapassa US$ 1 bilhão anualmente nos Estados Unidos e, aproximadamente 98% de todas as pastas dentárias vendidas contêm alguma forma de flúor. Com algumas exceções, as pastas dentárias fluoretadas dominam o mercado de dentifrício na maioria dos países industrializados ocidentais. A formulação original de fluoreto estanhoso vem sendo substituída por formulações mais compatíveis e efetivas.

Monofluorfosfato (MFF) de sódio (Fig. 44-5) foi inicialmente testado como agente terapêutico em dentifrícios no início dos anos de 1960. Inúmeros ensaios clínicos de dentifrícios, contendo 0,76% ou 0,8% de MFF, vêm sendo realizados desde então por diferentes grupos em diversos países. Em quase todos estes ensaios, algum grau de eficácia (p. ex. aproximadamente 25% de redução de cárie) tem sido mostrado após um a três anos de uso.[16] Nos Estados Unidos, MFF de 0,76% ou 1.000 ppm de flúor é o ingrediente terapêutico mais comum utilizado em pastas de dentes comerciais. O efeito de dose-resposta tem sido mostrado; dentifrícios com menos MFF são menos efetivos,[45,53] e dentifrícios com mais MFF (1.500 ppm, 2.000 ppm e 2.500 ppm de flúor) são mais efetivos.[11,15,26,35,48,80]

O fluoreto de sódio foi o primeiro fluoreto a ser testado na pasta de dentes e originalmente considerado ineficaz por causa da incompatibilidade com os sistemas abrasivos usados. Mais tarde, quando testado com partículas acrílicas ou sílica hidratada como abrasivo, descobriu-se que o fluoreto de sódio contido nos dentifrícios era capaz significativos benefícios cariostáticos. Uma relação dose-resposta tem sido relatada na pasta de dentes com fluoreto de sódio com 0 ppm, 250 ppm e 1.000 ppm de flúor.[67] A formulação do fluoreto de sódio (1.100 ppm de flúor) com sílica abrasiva foi considerada mais efetiva do que dentifrício de fluoreto estanhoso-pirofosfato de cálcio, indiscutivelmente pela maior disponibilidade de flúor neste novo sistema.[75,92] Diversos produtos comerciais utilizam agora o fluoreto de sódio como um ingrediente terapêutico ativo. A fórmula original do fluoreto estanhoso vem sendo substituída por fórmulas mais compatíveis e efetivas. Os efeitos clínicos da pasta de dentes fluoretadas com sistemas abrasivos compatíveis estão resumidas na Tabela 44-6.

Na Europa, o dentifrício de fluoreto de amina, contendo dois compostos — diethanol aminopropyl-N-ethanol octadecylamine-dihydrofluoride e hidrofluoreto de cetilamina (Fig. 44-5), com a concentração fornecendo 1.250 ppm de flúor —, tem sido usado por muitos anos. Ambas as substâncias têm a cadeia alifática, contendo 16 ou 18 átomos de carbono, responsável pela propriedade do dentifrício de diminuição da tensão superficial. Este dentifrício também tem se mostrado eficaz na redução da cárie dental.[75]

O uso de dentifrício com flúor, muito difundido, geralmente duas vezes ao dia, tem tido um grande efeito na redução de cáries em muitos países desenvolvidos e representa cerca de um século de declínio de cáries observadas em comunidades com deficiência de concentração ideal de flúor na água de abastecimento. O grau de efetividade pode variar de acordo com as diferentes formulações do dentifrício.

Como resposta para os conceitos sobre fluorose, menor concentração (250 ppm, 400 ppm e 500 ppm de flúor) em pasta de dentes são disponíveis na Áustria, Bélgica, Checoslováquia, Finlândia, França, Alemanha, Israel, Luxemburgo, Países Baixos, Nova

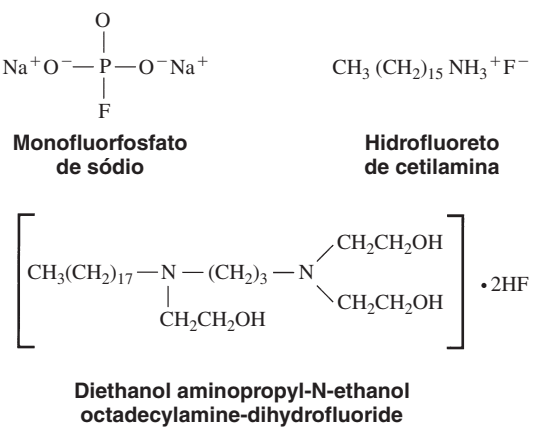


FIGURA **44-5** Fórmulas estruturais de monofluorfosfato de sódio e ingredientes ativos em dentifrícios de fluoreto de amina.

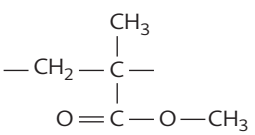
TABELA **44-6**

Sistemas de Flúor Abrasivo em Dentifrícios Clinicamente Efetivos

COMPOSTO DE FLÚOR	SISTEMA ABRASIVO	FÓRMULA
Fluoreto estanhoso (SnF_2)	Pirofosfato de cálcio	$Ca_2P_2O_7$
	Metafosfato sódico insolúvel	$(NaPO_3)_x$
	Sílica	SiO_2
Fluoreto de sódio (NaF)	Pirofosfato de cálcio	$Ca_2P_2O_7$
	Metafosfato sódico insolúvel	$(Na_2PO_3)_x$
	Polimetil Metacrilato	*
	Sílica	SiO_2
Monofluorfosfato de sódio (Na_2PO_3F)	Carbonato de cálcio	$CaCO_3$
	Óxido de alumínio	Al_2O_3
	Metafosfato sódico insolúvel	$(Na_2PO_3)_x$
	Sílica	SiO_2
	Fosfato de sódio dibásico	$CaHPO_4$
	Pirofosfato de cálcio	$Ca_2P_2O_7$
Fluoreto de amina	Metafosfato sódico insolúvel	$(Na_2PO_3)_x$

x, ≥2.

*Composto por unidades repetidas de metilmetacrilato:



Zelândia, Portugal, Suécia, Suíça e Reino Unido. Os dados da eficácia da dose-resposta indicam, entretanto, que os dentifrícios com menos concentração de flúor, proporcionam menos proteção a caries. Com o aumento da literatura relacionada com ingestão e retenção do dentifrício, tem sido estimado que para crianças menores de 6 anos, a retenção média foi de 27% da quantidade colocada na escova. [70] O fato de a maioria das crianças escovarem os dentes duas vezes ao dia poderia contribuir de 0,3 a 0,6 mg do total de flúor ingerido, dependendo do quanto de pasta (0,5 a 1 g) é utilizado habitualmente. Embora muitos estudos iniciais que observam o relacionamento entre dentifrício e fluorose não terem encontrado associação, eles eram, em geral, muito pequenos e não tinham poder estatístico suficiente para mostrar a associação, se houvesse uma. [63] Alguns estudos mais recentes têm atribuído muito do aumento da prevalência da fluorose ao uso de dentifrício com flúor muito cedo, especialmente em crianças antes dos 2 anos de idade.[36,49,63,65,91] Para evitar a ingestão não intencional de flúor dos dentifrícios, as seguintes orientações são oferecidas:

1. Os pais devem escovar os dentes de crianças em idade pré-escolar até que as mesmas sejam capazes de fazê-lo, adequadamente, sozinhas.
2. Os pais devem aplicar o dentifrício na escova de dente de crianças em idade pré-escolar, até que elas mesmas possam realizar isto de maneira adequada.
3. Os pais das crianças em idade pré-escolar devem supervisionar sua atividade de escovação e os dentifrícios devem ser mantidos fora do alcance das crianças.
4. Crianças em idade pré-escolar devem utilizar a escova de dente de tamanho infantil.
5. A quantidade de dentifrício aplicado nas cerdas da escova dental deverá apenas cobrir (crianças novas) ou ser o tamanho de uma ervilha (crianças mais velhas).
6. As crianças devem ser ensinadas a cuspir completamente após a escovação dos dentes.

O crescente interesse, atualmente, é a questão da biodisponibilidade do flúor do dentifrício após a escovação e o efeito do bochecho habitual. Estudos têm mostrado a redução da concentração de flúor na saliva de adultos e crianças que bochecharam com água imediatamente após a escovação, com alguns estudos citando níveis próximos a zero de absorção de flúor após múltiplos bochechos com água.[5,78,93]

TOXICOLOGIA DO FLÚOR

Toxicidade Aguda

Paracelsus disse que "todas as substâncias são tóxicas; não há nenhuma que não seja tóxica. A dose correta diferencia o tóxico do remédio." O flúor não é exceção para esta observação histórica. Quando ingerido na quantidade de 1 a 3 mg/dia, como é o caso nas comunidades idealmente fluoretadas, é perfeitamente seguro. A dose de 5 a 10 g de fluoreto de sódio (aproximadamente 2,5 a 5 g de flúor) é fatal para um adulto, entretanto, doses menores são fatais para uma criança. Incidentes de intoxicação aguda de flúor têm sido registrados, incluindo acidentes industriais, inalação fumegante, ingestão de inseticidas caseiros contendo flúor e tentativas de suicídio.

Pacientes com intoxicação grave de flúor exibem caracteristicamente náusea, vômito e diarreia; hipotensão progressiva, hipocalcemia pronunciada e hipomagnesemia e acidoses; e irregularidades cardíacas, incluindo taquicardia ventricular e, às vezes, fibrilação e assistolia. Um tratamento bem-sucedido baseia-se em iniciação precoce dos seguintes procedimentos:

1. Medidas para prevenir uma maior absorção sistêmica de flúor (p. ex., administração de eméticos para induzir o vômito, lavagem gástrica com fluídos contendo Ca^{++})
2. Monitoramento cardiopulmonar e preparação para entubação endotraqueal e cardioversão de corrente contínua
3. Rápida e frequente análise de sangue, especialmente de plasma, Ca^{++}, Mg^{++}, K^{+}e pH
4. Infusão intravenosa de soluções salinas, como necessárias para corrigir os desequilíbrios ácido-base e restaurar o plasma eletrolítico para intervalo normal.
5. Diurese alcalina para aumentar a excreção do flúor
6. Tratamento apropriado para arritmias cardíacas graves

Algumas mortes relacionadas com o flúor têm sido relatadas. Um caso foi seguido de terapia tópica no consultório na qual o procedimento e os agentes inapropriados foram usados e um tratamento adequado não foi fornecido para a administração da overdose.[12] Outros dois casos resultaram da ingestão de comprimidos de flúor de recipientes que não eram equipados com a tampa à prova de crianças.[20,90] Têm havido inúmeros casos declarados e não declarados, contudo, quando os pacientes têm náusea transitória de deglutição involuntária do agente de flúor tópico utilizado no consultório dentário. Quando os procedimentos recomendados são seguidos, como os listados no Quadro 44-1, a aplicação tópica dos agentes de flúor no consultório ou a autoaplicação dos agentes de flúor, em casa, não promove um risco de toxicidade grave.

Toxicidade Crônica

Há certo tempo, a inalação crônica de flúor era um perigo industrial para os trabalhadores que manipulavam flúor de sódio e alumínio processados em refinarias de alumínio. Isto resultou em deformidades de alterações esqueléticas, com calcificações de ligamentos, cifose e limitação da mobilidade coluna espinhal e tórax. Regulamentos modernos de higiene industrial requerem purificadores de ar para remover as partículas de flúor. Fluorose óssea incapacitante não é um problema de saúde pública nos Estados Unidos como evidenciado pelos relatórios de cinco casos em 30 anos. A maior preocupação é a fluorose na dentição.

A fluorose dental é a hipomineralização do esmalte, produzida pela ingestão crônica de quantidades excessivas de flúor durante o desenvolvimento dentário. A fluorose pode variar na gravidade, desde algumas manchas brancas a excessivas manchas marrons e cavitações. As cavidades são defeitos secundários produzidos, de origem pós-eruptiva, mais que hipoplasias verdadeiras.

A hipomineralização ocorre principalmente no terço mais externo do esmalte. A fase secretora do desenvolvimento do esmalte é o tempo crucial para acontecer a fluorose. Ameloblastos são mais sensíveis ao flúor que outras células. A fase de mineralização também é afetada. Em excesso, o flúor interfere na pós-secreção normal e desenvolvimento pré-eruptivo do esmalte. Cronicamente, altas concentrações de flúor interferem na disposição do mineral, na degradação da matriz protéica (amelogenina e enamelina) e na retirada de água durante a maturação do esmalte.

A prevalência e gravidade da fluorose dependem da quantidade de concentração de flúor, duração da exposição e do estado do desenvolvimento dental (p.ex., idade em que houve a exposição) e variações individuais de susceptibilidade (p. ex., peso corporal). Na inspeção de saúde oral, nos Estados Unidos, nas crianças das escolas patrocinadas pelo National Institute of Dental Research em 1987, em 52% foram encontradas fluorose em formas questionáveis, muito leve, ou leve, que não eram um sério problema estético. Apenas 1,3% tiveram fluorose moderada ou grave, envolvendo cavitações ou manchas marrons. Aproximadamente 2% das crianças das escolas poderiam ter problemas estéticos perceptíveis, que poderiam ser atribuídos à atual recomendação de níveis de flúor na água potável.[28] Se a água natural de abastecimento tivesse um excesso de 2 ppm de flúor, a prevalência de fluorose poderia ser reduzida modificando a fonte de abastecimento da água ou pela desfluoretação com alumina ativada ou osso carbonizado de absorção.

Algumas fluoroses também podem ser prevenidas pela interrupção do uso de suplementos de flúor em comunidades que já fornecem níveis ideais na água de abastecimento. Como os suplementos necessitam de prescrição, dentistas, médicos (particularmente pediatras) e farmacêuticos precisam ser mais bem preparados para dizer quando a suplementação é indicada e quando não é. Finalmente, algumas fluoroses podem ser prevenidas pela diminuição da ingestão não intencional do flúor em dentifrícios por crianças pequenas. Crianças menores de seis anos precisam ser instruídas a usarem apenas uma porção de pasta do tamanho de uma ervilha, para cuspir totalmente a espuma após a escovação e evitar a deglutição da pasta. Fabricantes de dentifrícios têm a responsabilidade de fornecer de forma mais ampla uma bula melhor sobre esse assunto. Esses dados apoiam o conceito de que o uso de suplemento de flúor, durante os primeiros anos de vida, especialmente no primeiro ano de vida, tem sido associado ao aumento do risco de fluorose.[39]

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. American Academy of Pediatric Dentistry: Fluoride therapy. *Pediatr Dent* 30:121-124, 2009.
2. American Dental Association: Fluoridation facts, Chicago, 2005, ADA Publishing Division. Available at: http://www.ada.org/public/topics/fluoride/facts/fluoridation_facts.pdf. Accessed March 9, 2009.
3. Apanian D, Malvitz D, Presson S: Populations receiving optimally fluoridated public drinking water-United States, 2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51:144-147, 2002.
4. Armfield JM: The extent of water fluoridation coverage in Australia. *Aust N Z J Public Health* 30:581-582, 2006.
5. Attin T, Hellwing E: Salivary fluoride content after toothbrushing with a sodium fluoride and an amine fluoride dentifrice followed by different mouthrinsing procedures. *J Clin Dent* 7:6-8, 1996.
6. Banting DW: Dental caries in the elderly. *Gerodontology* 3:55-61, 1984.
7. Bassin EB, Wypij D, Davies RB, et al: Age-specific exposure in drinking water and osteosarcosis (United States), *Cancer Causes Control* 17:421-428, 2006.
8. Beltrán-Aquilar ED, Goldstein JW, Lockwood SA: Fluoride varnishes: a review of their clinical use, cariostatic mechanism, efficacy, and safety. *J Am Dent Assoc* 131:589-596, 2000.
9. Bixler D, Muhler JC: Experimental clinical human caries test design and interpretation. *J Am Dent Assoc* 65:482-490, 1962.
10. Centers for Disease Control and Prevention: *Water fluoridation statistics for 2006*. Available at: http://www.cdc.gov/FLUORIDATION/statistics/2006stats.htm. Accessed January 22, 2010.
11. Chesters R, Pitts N, Matuliene G, et al: An abbreviated caries clinical trial design validated over 24 months. *J Dent Res* 81:637-640, 2002.
12. Church LE: Fluorides—use with caution. *J Maryland State Dent Assoc* 19:106, 1976.
13. Clark DC: Appropriate uses of fluorides for children: guidelines from the Canadian Workshop on the Evaluation of Current Recommendations Concerning Fluorides. *Can Med Assoc J* 149:1787-1793, 1993.
14. Clovis J, Hargreaves JA, Thomson GW: Caries prevalence and the length of residency in fluoridated and non-fluoridated communities. *Caries Res* 22:311-315, 1988.
15. Conti AJ, Lotzkar S, Daley R, et al: A 3-year clinical trial to compare efficacy of dentifrices containing 1.14% and 0.76% sodium monofluorophosphate. *Community Dent Oral Epidemiol* 16:135-138, 1988.
16. DePaola PF: Clinical studies of monofluorophosphate dentifrices. *Caries Res* 17(Suppl 1):119-135, 1983.
17. Deutsch D, Pe'er E: Development of enamel in human fetal teeth. *J Dent Res* 61:1543-1551, 1982.
18. Dreizen S, Brown LR, Daly TE, et al: Prevention of xerostomia-related dental caries in irradiated cancer patients. *J Dent Res* 56:99-104, 1977.
19. Driscoll W: The use of fluoride tablets for the prevention of dental caries. In Forrester D, Schulz E, editors: *International workshop on fluorides and dental caries reduction*, Baltimore, 1974, University of Maryland.
20. Eichler HG, Lenz K, Fuhrmann M, et al: Accidental ingestion of NaF tablets by children—report of a poison control center and one case. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 20:334-338, 1982.
21. Englander HA, Sherrill LT, Miller BG, et al: Incremental rates of dental caries after repeated topical sodium fluoride applications in children with lifelong consumption of fluoridated water. *J Am Dent Assoc* 82:354-358, 1971.
22. Englander HR, Keyes PH, Gestwicki M, et al: Clinical anticaries effect of repeated topical sodium fluoride applications by mouthpieces. *J Am Dent Assoc* 78:354-358, 1967.
23. Expert Committee on Oral Health Status and Fluoride Use, World Health Organization: Fluorides and oral health, Geneva, 1994, World Health Organization.
24. Featherstone JDB: Prevention and reversal of dental caries: role of low level fluoride. *Community Dent Oral Epidemiol* 27:31-40, 1999.
25. Featherstone JDB: The continuum of dental caries—evidence for a dynamic disease process. *J Dent Res* 83:C39-C42, 2004.
26. Fogels HR, Meade JJ, Griffith J, et al: A clinical investigation of a high-level fluoride dentifrice. *J Dent Child* 55:210-215, 1988.
27. Gordon SL, Corbin SB: Summary of workshop on drinking water fluoride influence on hip fracture on bone health (National Institutes of Health, 10 April, 1991). *Osteoporos Int* 2:109-117, 1992.
28. Griffin S, Beltran E, Lockwood S, et al: Esthetically objectionable fluorosis attributable to water fluoridation. *Community Dent Oral Epidemiol* 30:199-209, 2002.
29. Griffin SO, Gooch BF, Lockwood SA, et al: Quantifying the diffused benefit from water fluoridation in the United States. *Community Dent Oral Epidemiol* 29:120-129, 2001.
30. Groeneveld A, van Eck AAJM, Backer Dirks O: Fluoride in caries prevention: is the effect pre- or post-eruptive? *J Dent Res* 69(Special Issue):751-755, 1990.
31. Heifetz SB, Horowitz HS: The amounts of fluoride in current fluoride therapies: safety considerations for children. *J Dent Child* 51:257-269, 1984.
32. Helfenstein U, Steiner M: Fluoride varnishes (Duraphat): a meta-analysis. *Community Dent Oral Epidemiol* 22:1-5, 1994.
33. Heuser H, Schmidt HF: Zahnkariesprophylaxe durch tiefenimprägnierung des zahnschmelzes mit Fluor-Lack. *Stoma* 21:91-100, 1968.
34. Hodge HC: Evaluation of some of the objections to water fluoridation. In Newbrun E, editor: *Fluorides and dental caries*, ed 3, Springfield, IL, 1986, Charles C Thomas.
35. Hodge HC, Holloway PJ, Davies TGH, et al: Caries prevention by dentifrices containing a combination of sodium monofluorophosphate and sodium fluoride. *Br Dent J* 149:201-204, 1980.
36. Horowitz HS: The need for toothpastes with lower than conventional fluoride concentrations for preschool-aged children. *J Public Health Dent* 52:216-221, 1992.
37. Horowitz HS, Heifetz SB: Topically applied fluorides. In Newbrun E, editor: *Fluorides and dental caries*, ed 3, Springfield, IL, 1986, Charles C Thomas.
38. Horowitz HS, Law FE, Thompson MP, et al: Evaluation of a stannous fluoride dentifrice for use in dental public health programs, I: basic findings. *J Am Dent Assoc* 72:408-422, 1966.
39. Ismail AI, Hasson H: Fluoride supplements, dental caries and fluorosis. *J Am Dent Assoc* 139:1457-1467, 2008.
40. Jones G, Riley M, Couper D, et al: Water fluoridation, bone mass and fracture: a quantitative overview of the literature. *Aust N Z J Public Health* 23:34-40, 1999.
41. Jordan WA, Peterson JK: Caries-inhibiting value of a dentifrice containing stannous fluoride: final report of a two-year study. *J Am Dent Assoc* 58:42-46, 1959.

42. Joyston-Bechal S, Duckworth R, Braden M: The mechanism of uptake of 18F by enamel from sodium fluoride and acidulated phosphate fluoride solution labeled with 18F. *Arch Oral Biol* 18:1077-1089, 1973.
43. Kleerekoper M: Fluoride and the skeleton. In Bilezikian JP, Raisz LG, Rodan GA, editors: *Principles of bone biology*, San Diego, 1996, Academic Press.
44. Knutson JW: Sodium fluoride solutions: technic for application to the teeth. *J Am Dent Assoc* 36:37-39, 1948.
45. Koch G, Bergmann-Arnadottir S, Bjarnason S, et al: Caries-preventive effect of fluoride dentifrices with and without anticalculus agents: a 3-year controlled clinical trial. *Caries Res* 24:72-79, 1990.
46. Kula K, Webb EL, Kula TJ: Effect of 1- and 4-minute treatments of topical fluorides on a composite resin. *Pediatr Dent* 18:24-28, 1996.
47. Limeback H: A re-examination of the pre-eruptive and post-eruptive mechanism of the anti-caries effects of fluoride: is there any anti-caries benefit from swallowing fluoride? *Community Dent Oral Epidemiol* 27:62-71, 1999.
48. Marks RG, Conti AJ, Moorhead JE, et al: Results from a three-year clinical trial comparing NaF and SMFP fluoride formulations. *Int Dent J* 44:275-285, 1994.
49. Mascarenhas AK, Burt BA: Fluorosis risk from early exposure to fluoride toothpaste. *Community Dent Oral Epidemiol* 26:241-248, 1998.
50. Masters RJ, Coplan MJ: Water treatment with silicofluorides and lead toxicity. *Int J Environ Studies* 56:435-449, 1999.
51. Masters RJ, Coplan MJ, Hone BT, et al: Association of silicofluoride treated water with elevated blood lead. *Neurotoxicity* 21:1091-1100, 2000.
52. McCay FS: The study of mottled enamel (dental fluorosis). *J Am Dent Assoc* 44:133-137, 1952.
53. Mitropoulos CM, Holloway PJ, Davies TGH, et al: Relative efficacy of dentifrices containing 250 to 1000 ppm F^- in preventing dental caries—report of a 32-month clinical trial. *Community Dent Health* 1:193-200, 1984.
54. Muhler JC: Effect on gingiva and occurrence of pigmentation on teeth following the topical application of stannous fluoride or stannous chlorofluoride. *J Periodontol* 28:281-286, 1957.
55. Muhler JC: The effect of a single topical application of stannous fluoride on the incidence of dental caries in adults. *J Dent Res* 37:415-416, 1958.
56. Muhler JC, Radike AW, Nebergall WH, et al: The effect of stannous fluoride-containing dentifrice on caries reduction in children. *J Dent Res* 33:606-612, 1954.
57. Newbrun E: Current regulations and recommendations concerning water fluoridation, fluoride supplements and topical fluoride agents. *J Dent Res* 71(Special Issue):1255-1265, 1992.
58. Newbrun E: Current treatment modalities of oral problems of patients with Sjögren's syndrome: caries prevention. *Adv Dent Res* 10:29-34, 1996.
59. Newbrun E: Effectiveness of water fluoridation. *J Public Health Dent* 49:279-289, 1989.
60. Newbrun E, Horowitz H: Why we have not changed our minds about the safety and efficacy of water fluoridation. *Perspect Biol Med* 42:526-543, 1999.
61. Nourjah P, Horowitz A, Wagener D: Factors associated with the use of fluoride supplements and fluoride dentifrice by infants and toddlers. *J Public Health Dent* 54:47-54, 1994.
62. Oliveira MJ, Paiva SM, Martins LH, et al: Influence of rinsing and expectoration after toothbrushing on fluoride dose and ingested amount by use of conventional and children's fluoride dentifrices. *Braz Dent J* 17:100-105, 2006.
63. Osuji OO, Leake JL, Chipman ML, et al: Risk factors for dental fluorosis in a fluoridated community. *J Dent Res* 67:1488-1492, 1988.
64. Peffley GE, Muhler JC: The effect of a commercially available stannous fluoride dentifrice under controlled brushing habits on dental caries incidence in children: preliminary report. *J Dent Res* 39:871-875, 1960.
65. Pendrys DG, Katz RV, Morse DE: Risk factors for enamel fluorosis in a nonfluoridated population. *Am J Epidemiol* 143:808-815, 1996.
66. Petersson L, Twetman S, Pakhomov GN: *Fluoride varnish for community-based caries prevention in children*, Geneva, 1997, World Health Organization.
67. Reed MW: Clinical evaluation of three concentrations of sodium fluoride in dentifrices. *J Am Dent Assoc* 87:1401-1403, 1973.
68. Retief DH, Bradley EL, Holbrook M, et al: Enamel fluoride uptake, distribution and retention from topical fluoride agents. *Caries Res* 17:44-51, 1983.
69. Ripa L: An evaluation of the use of professionally (operator-applied) topical fluorides. *J Dent Res* 69:786-796, 1990.
70. Ripa LW: Clinical studies of high-potency fluoride dentifrices: a review. *J Am Dent Assoc* 118:85-91, 1989.
71. Ripa LW: Need for prior toothcleaning when performing a professional topical fluoride application: review and recommendations for change. *J Am Dent Assoc* 109:281-285, 1984.
72. Ripa LW: Rinses for the control of dental decay. *Int Dent J* 42:263-269, 1992.
73. Rozier RG, Beck JD: Epidemiology of oral diseases. *Curr Opin Dent* 1:308-315, 1991.
74. Schlesinger ER, Overton DE, Chase HC: A long-term medical study of children in a community with fluoridated water supply. In Shaw JH, editor: *Fluoridation as a public health measure*, Washington, DC, 1954, American Association for the Advancement of Science.
75. Schmid R, Barbakow F, Mühlemann H, et al: Amine fluoride and monofluorophosphate, I: historical review of fluoride dentifrices. *ASDC J Dent Child* 51:99-103, 1984.
76. Schmidt HF: Ein neues tauchierungsmittel mit besonders lang anhaltendem intensivem fluoridierungseffekt. *Stoma* 17:14-20, 1964.
77. Singh KA, Spencer AJ, Armfield JM: Pre- and post-eruption fluoride exposure and caries by surface type. *J Dent Res* 79:159, 2000.
78. Sjogren K, Birkhed D: Effect of various post-brushing activities on salivary fluoride concentration after toothbrushing with a sodium fluoride dentifrice. *Caries Res* 28:127-131, 1994.
79. Stamm JW, Banting DW, Imrey PB: Adult root caries survey of two similar communities with contrasting natural water fluoride levels. *J Am Dent Assoc* 120:143-149, 1990.
80. Stephen KW, Creanor SL, Russell JI, et al: A 3-year oral health dose-response study of sodium monofluorophosphate dentifrices with and without zinc citrate: anti-caries results. *Community Dent Oral Epidemiol* 16:321-325, 1988.
81. ten Cate JM, Featherstone JDB: Physicochemical aspects of fluoride-enamel interactions. In Fejerskov O, Ekstrand J, Burt BA, editors: *Fluoride in dentistry*, Copenhagen, 1996, Munksgaard.
82. Tinanoff N: Stannous fluoride in clinical dentistry. In Wei SHY, editor: *Clinical uses of fluorides*, Philadelphia, 1985, Lea & Febiger.
83. Torell P, Ericsson Y: Two-year clinical tests with different methods of local caries-preventive fluorine application in Swedish schoolchildren. *Acta Odontol Scand* 23:287-322, 1965.
84. Urbansky ET: Fate of fluorosilicate drinking water additives. *Chem Rev* 102:2837-2854, 2002.
85. Urbansky ET, Schock MR: Can fluoridation affect lead (II) in potable water? Hexafluorosilicate and fluoride equilibria in aqueous solution. *Int J Environ Studies* 57:597-637, 2000.
86. U.S. Department of Health and Human Services: *Review of fluoride benefits and risks: report of the Ad Hoc Subcommittee on Fluoride of the Committee to Coordinate Environmental Health and Related Programs, U.S. Public Health Service*, Washington, DC, 1991, U.S. Government Printing Office.
87. van Loveren C, Ketley CE, Cochran JA, et al: Fluoride ingestion from toothpaste: fluoride recovered from the toothbrush, the expectorate and the after-brush rinses. *Community Dent Oral Epidemiol* 32(Suppl 1):54-61, 2004.
88. van Rijkom HM, Truin GJ, van't Hof MA: A meta-analysis of clinical studies on the caries inhibiting effect of fluoride gel treatment. *Caries Res* 32:83-92, 1998.
89. Wakeen L: Legal implications of using drugs and devices in the dental office. *J Public Health Dent* 52:403-408, 1992.
90. Waldbott GL: Another fluoride fatality: a physician's dilemma. *Fluoride* 12:55-57, 1979.
91. Warren JJ, Levy S: A review of fluoride dentifrice related to dental fluorosis. *Pediatr Dent* 21:265-271, 1999.
92. Zacherl WA: A three-year clinical caries evaluation of the effect of a sodium fluoride-silica abrasive dentifrice. *Pharmacol Ther Dent* 6:1-7, 1981.
93. Zamataro CB, Tenuta LM, Cury JA: Low-fluoride dentifrice and the effect of postbrushing rinsing on fluoride availability in saliva. *Eur Arch Paediatr Dent* 9:90-93, 2008.

BIBLIOGRAFIA

American Academy of Pediatric Dentistry: Policy on use of a caries-risk assessment tool (CAT) for infants, children and adolescents, *Pediatr Dent* 30(7 Suppl):29-33, 2008.

American Academy of Pediatric Dentistry: Oral health policy of use of fluoride, *Pediatr Dent* 30:34-36, 2008.

Centers for Disease Control and Prevention: Recommendations for using fluoride to prevent and control dental caries in the United States, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 50:1-42, 2001.

Ciancio SG, editor: *ADA Guide to dental therapeutics*, ed 4, Chicago, 2007, American Dental Association.

McClure FJ: Fluoride drinking waters, Public Health Service Publication No. 825, Washington, DC, 1962, U.S. Government Printing Office.
Mellberg JR, Ripa LW: Fluoride in preventive dentistry, *Quintessence Int* 14:733-736, 1983.
Murray JJ, Rugg-Gunn AJ: Fluorides in caries prevention, ed 3, Bristol, 1991, Butterworth-Heinemann Ltd.
Naylor MN, Pindborg JJ, editors: The contribution of dentifrices to oral health, *Community Dent Oral Epidemiol* 8:217-285, 1980.
Newbrun E, editor: *Fluorides and dental caries: contemporary concepts for practitioners and students*, ed 3, Springfield, IL, 1986, Charles C Thomas.
Ripa LW, editor: *A guide to the use of fluorides for the prevention of dental caries*, ed 2, Chicago, 1986, American Dental Association.
Wei SHY, editor: *Clinical uses of fluorides: a state of the art conference on the uses of fluorides in dentistry*, Philadelphia, 1985, Lea & Febiger.

CAPÍTULO 45

*Agentes Antiplaca e Antigengivite**

ANGELO J. MARIOTTI

O periodonto, que é responsável pela retenção dos dentes na maxila e na mandíbula, consiste em quatro diferentes tipos de tecido. O cemento e o osso alveolar são tecidos duros nos quais as fibras do ligamento periodontal ancoram o dente ao esqueleto, e a gengiva é o tecido de revestimento do periodonto (Fig. 45-1). A gengiva é um tecido único no corpo, porque permite a penetração de tecido calcificado (*i.e.*, os dentes) numa mucosa intacta, enquanto protege os tecidos periodontais subjacentes. O crescimento de microrganismos infecciosos nestas estruturas dá origem a algumas das mais comuns patologias em humanos.

O acúmulo de microrganismos na superfície dentária ao longo da margem gengival pode alterar a estrutura e a função da gengiva, induzindo ao surgimento de reação inflamatória oral; clinicamente, esta é conhecida como *gengivite*.[64] Durante a adolescência, a ocorrência da gengivite é quase universal e, na fase adulta, esta frequência é de aproximadamente 50% na população.[2] Em razão da frequente ocorrência de gengivite, esta patologia deve permanecer como principal preocupação do dentista, isto porque ela pode evoluir para outra e mais destrutiva forma de patologia periodontal.[64] A prevenção e a cura da gengivite é de particular interesse para o dentista.

A cárie dental é outra frequente patologia oral, cuja prevalência varia de acordo com a superfície do dente e a idade do indivíduo.[25] Embora a cárie seja um problema mundial associada à placa dental e aos carboidratos refinados, alguns indivíduos, particularmente aqueles com baixo nível de instrução, baixa condição socioeconômica e grupos mais idosos, são considerados os de maior risco.[25]

O método mais comum para eliminar a gengivite e prevenir a cárie dental é através da remoção mecânica dos microrganismos encontrados na placa dental, da escovação dentária e do uso de fio dental. A remoção mecânica efetiva da placa é um processo maçante e que consome tempo; contudo, é afetado pela arquitetura gengival do indivíduo, posição dentária, destreza e motivação. Consequentemente, a incompleta remoção da placa dental por meios mecânicos permite a indução e a contínua progressão da gengivite e da cárie. Agentes farmacológicos que previnem ou reduzem a placa dental podem ajudar o dentista na efetividade da prevenção ou eliminação dessas patologias. O desenvolvimento de um agente anti-infeccioso seguro, efetivo e de aplicação tópica poderia auxiliar na manutenção da saúde dos tecidos mole e duro. Este capítulo examina a relação das características farmacocinéticas únicas de agentes antiplaca e antigengivite comuns e fármacos presentes nos colutórios bucais e nos dentifrícios para eliminar a placa dental.

*O autor agradece ao Dr. Ernest Newbrun por suas contribuições anteriores a este capítulo.

RAZÕES PARA TERAPIA MEDICAMENTOSA DO BIOFILME

Muitos tipos de materiais podem acumular-se nos dentes. O mais frequente e mais importante depósito é a placa dental ou biofilme dental. O biofilme dental consiste primariamente em microrganismos em uma matriz organizada de componentes orgânicos e inorgânicos.[85] O número de bactérias presentes representa mais de 70% da massa do biofilme; 1 mm^3 de biofilme dental contém mais de 100 milhões de bactérias, que encerram mais de 400 tipos de espécies.[41,69] A matriz orgânica do biofilme consiste em componentes polissacarídicos, proteínas, lipídios e a matriz inorgânica é composta principalmente de íons cálcio e fósforo.[85]

O biofilme dental encontrado acima da margem gengival no dente é chamado de *supragengival* e o biofilme dental encontrado abaixo da margem gengival (*i.e.*, no interior do sulco gengival ou da bolsa periodontal) é chamado de *subgengival*. O biofilme dental tem sido considerado o denominador comum na cárie e da patologia periodontal. No entanto, este conceito é uma grave simplificação, porque há diferentes tipos de bactérias, algumas das quais podem ser cariogênicas e algumas podem ser periodontopatogênicas (com espécies específicas mais numerosas para diferentes formas de patologia periodontal), e ainda algumas das quais podem ser relativamente inócuas e causar baixo grau de patologia dental.

A gengivite ocorre principalmente em virtude do acúmulo e retenção de biofilme dental coronal à gengiva marginal.[45,62] O acúmulo do biofilme supragengival é também a principal influência no desenvolvimento do biofilme subgengival.[16] O biofilme não removido e maduro sofre alterações na composição e se torna mais complexo. A sucessão de bactérias ocorre a partir de microrganismos relacionados à saúde gengival (*i.e.*, cocos e bastonetes gram-positivos) que são substituídos por microrganismos relacionados à gengivite (*i.e.*, cocos e bastonetes gram-negativos) e microrganismos de formas espiraladas e espiroquetas. Como consequência da troca da microbiota, a inflamação induzida modifica a gengiva e causa um aumento da renovação das células epiteliais e degradação do tecido conjuntivo, resultando em mudanças anatômicas, que levam ao aprofundamento do sulco gengival e causa a bolsa gengival.[37] Esta mudança da arquitetura gengival e do meio ambiente subgengival promove novo e melhor nicho protegido para o crescimento bacteriano. Aqui, as bactérias continuam banhadas pelo exsudato do fluido crevicular e pelos produtos finais do biofilme supragengival. O controle do biofilme supragengival também tem profunda influência no desenvolvimento da composição do biofilme subgengival associado à periodontite.[37]

A cárie dental é uma patologia crônica caracterizada pela descalcificação progressiva da estrutura dentária. O biofilme contém espécies bacterianas (p. ex., *Streptococcus mutans*) que convertem carboidratos refinados em acido lático e outros ácidos.[103]

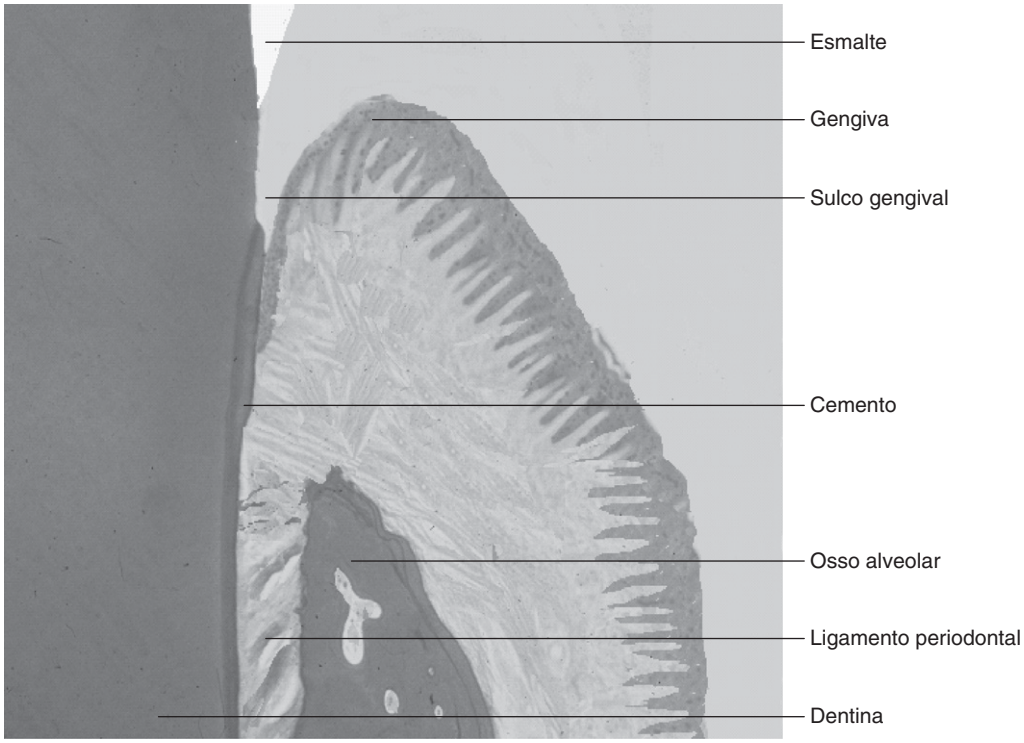


FIGURA **45-1** Fotomicrografia do periodonto. (Cortesia do Dr. Rudi Melfi, *The Ohio State University*.)

Esses ácidos podem dissolver a estrutura mineral do dente, resultando em lesão inicial na superfície dental e cavidade se o processo continuar por mais tempo. O progresso ininterrupto da cárie dental pode penetrar no esmalte ou no cemento e progredir através da dentina até a polpa dental. Quando a polpa dental é afetada, a pulpite desenvolvida resulta em dor de dente.

Algumas medidas terapêuticas comercialmente disponíveis para controle do biofilme incluem agentes que atuam diretamente na microbiota e agentes que interferem na aderência bacteriana ou remoção mecânica do biofilme ou ambos. A discussão de técnicas mecânicas está fora da competência deste capitulo, mas uma extensa e excelente revisão do controle mecânico de placa pode ser encontrada na literatura odontológica.[15,29]

FARMACOCINÉTICA DA CAVIDADE ORAL

O efeito terapêutico dos agentes aplicados topicamente, utilizados para controlar as infecções orais, depende das características dos medicamentos que têm como vantagem a fisiologia única e as circunstâncias anatômicas encontradas na cavidade oral. Esta seção é uma visão ampla de importantes princípios da farmacocinética oral.

Absorção

A vascularização da cavidade oral, combinada a uma fina camada de tecido epitelial em algumas áreas, permite que a absorção de medicamentos seja rápida.[43,92] Fármacos não ionizados, tais como nitroglicerina, tiram vantagens das características destes tecidos e difundem-se rapidamente através da mucosa oral para o interior da corrente sanguínea. Em contrate com a maioria dos medicamentos, para os quais o principal objetivo é introduzir o agente rapidamente na corrente sanguínea, o objetivo dos agentes orais tópicos é ser retido na cavidade oral o maior tempo possível.[35] A rápida absorção oral pode levar a efeitos tóxicos para outras áreas do corpo humano e significativa redução do medicamento livre na cavidade oral. Em muitos exemplos, o medicamento utilizado para reprimir os níveis de placa são altamente ionizados e geralmente incapazes de penetrar a mucosa oral.

Distribuição

Quando os agentes são aplicados topicamente na cavidade oral, o medicamento livre pode atuar em um local primário (*i.e.*, bactérias da placa), ou pode ser fracionado para compartimentos nos quais o medicamento se liga de modo não específico. Essas reservas de medicamentos incluem o esmalte, a dentina e o cemento do dente; a mucosa oral; os componentes orgânicos e inorgânicos da placa dental; e as proteínas salivares.[20]

A fração da dose administrada que se liga não especificamente às reservas depende da concentração, quantidade de tempo e natureza química do agente utilizado. O bochecho por um minuto com clorexidina a 0,2% resulta em aproximadamente 30% da quantidade total administrada retida após uma hora, enquanto em bochechos de três minutos com fluoreto de sódio a 1% resulta em menos do que 1% da dose administrada encontrada na cavidade oral após uma hora.[31] A capacidade dos agentes orais em se ligarem não especificamente e a reversibilidade das reservas orais é importante qualidade para que possa ocorrer liberação contínua de medicamentos.

Metabolismo

Na cavidade oral, o metabolismo do medicamento ocorre nas células epiteliais da mucosa, microrganismos e enzimas encontradas na saliva, e no tecido renal e hepático após o medicamento ser engolido. Embora a biotransformação dos agentes na cavidade oral seja potencialmente um aspecto importante para reduzir concentrações efetivas do medicamento, quantitativamente isto é responsável por apenas um pequeno percentual da inativação do medicamento.

Eliminação da Cavidade Oral

O fluxo salivar é crucial para a eliminação de muitos agentes da cavidade oral. A saliva tem fluxo diurno que varia de 500 a 1.500 mL de secreção cotidianamente e de menos de 10 mL de secreção durante a noite.[5] A proporção da eliminação do medicamento da cavidade oral é profundamente importante para a determinação do tempo durante o qual o medicamento ficará em contato com a superfície dentária.[20]

Substantividade

O tempo em que o medicamento permanece em contato com o substrato particular na cavidade oral é definido como *substantividade*.[104] Medicamentos que possuem prolongada duração de contato são considerados de substantividade elevada.[105] Na cavidade oral, a substantividade depende de dois importantes fatores farmacocinéticos: (1) o grau de reversibilidade, ligação não específica a reservatórios da cavidade oral e (2) a proporção de eliminação pelo fluxo salivar (Fig. 45-2).

Os reservatórios orais são importantes fontes de continuada liberação de medicamentos. Os compartimentos orais que acumulam os medicamentos devem ser capazes de se ligarem de modo reversível a grandes porções de doses administradas e liberarem concentrações terapêuticas de medicamento livre para a área de atuação durante longos períodos. Agentes efetivos com substantividade elevada idealmente não deveriam ligar-se de modo irreversível ou com elevada afinidade aos reservatórios orais.[20,31]

O fluxo salivar também afeta significativamente a substantividade dos agentes líquidos aplicados topicamente. A eliminação do agente da cavidade oral é diretamente proporcional à quantidade do fluxo salivar. Durante períodos de intenso fluxo salivar, seria necessário haver maior liberação do medicamento dos reservatórios orais para manter a concentração terapêutica.[20,31] Estratégias que usam períodos de baixo fluxo salivar natural ou induzido por medicamento podem aumentar a substantividade de um agente oral.

PROPRIEDADES IDEAIS DOS AGENTES ANTIPLACA

A busca do agente ideal para reduzir o biofilme dental vem ocorrendo há séculos através de pesquisas contínuas em Odontologia.[107] Em 1890, Willoughby D. Miller, cirurgião-dentista americano, relatou em seu famoso livro, *Os Microrganismos da Boca Humana*, que "nós devemos ser capazes de prevenir, por meio de materiais antissépticos devidamente escolhidos ..., bem como eliminar as patologias da cavidade oral induzidas por microrganismos."[67] Desde essa época, numerosos colutórios bucais antiplaca foram introduzidos para o público, muitos com duvidosa eficácia, e somente mais recentemente os dentistas foram capazes de prescrever terapeuticamente agentes eficazes. Considerando-se que o tempo médio que o individuo utiliza para remover mecanicamente a placa dental dos dentes é de aproximadamente 37 segundos,[106] a existência de uma escova de dente "química" seria um grande beneficio para melhorar a saúde oral.

As principais propriedades de um agente antiplaca ideal incluem: eficácia, estabilidade, baixa eliminação, segurança e sabor (Quadro 45-1). O agente antiplaca deve ser capaz de suprimir ou eliminar totalmente os patógenos específicos, sem nenhum efeito inconveniente local ou sistêmico. Não deve permitir o crescimento de microrganismos oportunistas ou encorajar o desenvolvimento de microrganismos resistentes. Quando utilizado, deve ser lentamente liberado na cavidade oral, com efeito antimicrobiano contínuo. O agente deve ser estável à temperatura ambiente e ter coloração e gosto que sejam agradáveis ao consumidor. Por último, mas não menos importante, deve ser relativamente de baixo custo. Não existe nenhum agente antiplaca perfeito nos dias de hoje.

QUADRO 45-1

Propriedades de um Agente Antiplaca Ideal

- Segurança (não tóxico, não alérgico, não irritante)
- Eficácia (estatística e clinicamente reduzem de forma significativa a placa e a gengivite)
- Especificidade (afeta somente a microbiota patogênica)
- Substantividade (liga-se e é liberado lentamente da superfície do dente)
- Não induz a resistência ao medicamento
- Sabor aceitável
- Baixo Custo

Inúmeras alegações a respeito da eficiência dos medicamentos antiplaca levaram o Conselho de Assuntos Científicos da American Dental Association (ADA)[19] a desenvolver padrões para testar a eficácia no longo prazo dos produtos quimioterápicos para controle da placa dental supragengival e gengivite. Os requisitos desses padrões estão resumidos no Quadro 45-2 e foram adotados, em alguns casos, com modificações, pela U.S Food and Drug Administration (FDA) e Canadian Dental Association e British Dental Association. Para ser considerado aceitável, o produto deve ser testado em pelo menos dois testes clínicos, conduzidos independentemente, de seis meses de duração, em populações que representam os indivíduos para os quais se destina o produto.

O Conselho de Assuntos Científicos fixou média proporcional estimada de redução de inflamação gengival, através de dois estudos, de não menos que 20% para estabelecimento definitivo de melhora (*i.e.*, significância clinica) de índices médios de gengivite, quando mensurados em estudos com agentes placebos mascarados. Este último requisito é importante, porque participantes em estudos que usam um agente placebo muitas vezes mostram melhoras simplesmente por participarem de um estudo odontológico; por terem seus dentes, placa e gengiva examinados; e, consequentemente, estão mais precavidos odontologicamente. O Conselho também recomenda que, em adição à mensuração da placa quantitativa por algum índice tradicional, os investigadores devem obter amostras microbiológicas de vários locais supragengivais e devem caracterizar a flora oral em um grupo controle e

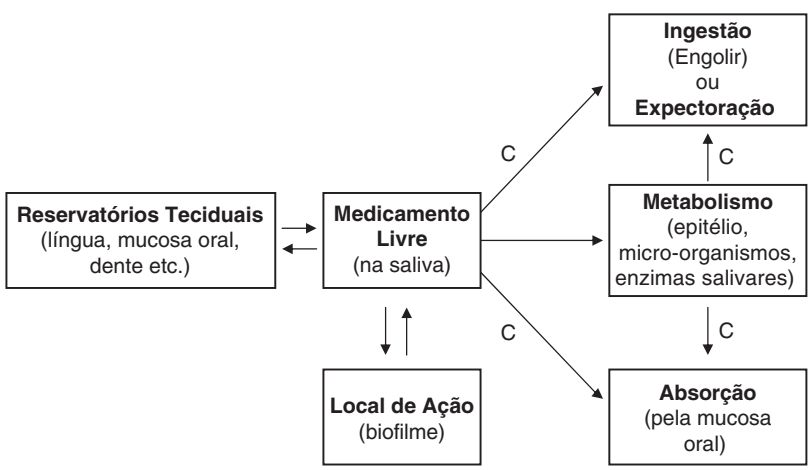


FIGURA **45-2** Fatores farmacocinéticos que afetam a substantividade dos agentes. C, Eliminação da cavidade oral.

QUADRO **45-2**

Rights were not granted to include this box in electronic media.
Please refer to the printed publication.

em um grupo teste. Na avaliação da eficácia do agente quimioterápico na gengivite, o Conselho recomenda que a medida subjetiva do índice gengival, baseada na coloração do tecido ou no grau estimado de edema, e medidas objetivas devem ser realizadas, tais como extensão de sangramento gengival à sondagem ou quantidade de fluxo do fluido crevicular.

AGENTES ANTIPLACA E ANTIGENGIVITE

Bis-biguanidas

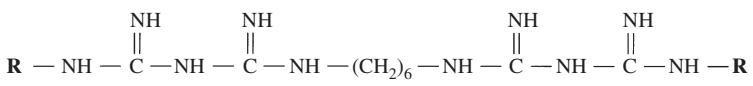
As bis-biguanidas, clorexidina e alexidina, são agentes catiônicos com atividade antifúngica e ação bacteriana para microrganismos gram-positivos e gram-negativos. A clorexidina é uma clorofenil biguanida (Fig. 45-3) que tem sido usada na forma de acetato e, mais comumente, sal gluconato (que é mais solúvel), em soluções para colutórios orais, géis e dentifrícios para o controle da placa e da gengivite. Esta se liga a grupos aniônicos na superfície da bactéria, provavelmente os grupos fosfato do ácido teicoico nas bactérias gram-positivas e os grupos fosfato dos lipopolissacarídeos nas bactérias gram-negativas. Quando a bis-biguanida se liga ao microrganismo, as membranas celulares tornam-se permeáveis, permitindo o extravazamento do conteúdo citoplasmático. Em concentrações maiores, a clorexidina causa a precipitação de proteínas citoplasmáticas. Em virtude das suas propriedades catiônicas, as bis-biguanidas também se ligam eletrostaticamente à hidroxiapatita dos dentes, à película adquirida, à placa e à mucosa bucal.

Em um dos primeiros estudos sobre a aplicação odontológica da clorexidina, Schroder[91] mostrou redução de 73% no cálculo supragengival formado em lâminas transportadoras em testes de curto prazo (três dias). Posteriormente, Löe e Rindom Schiøtt[61] mostraram que a clorexidina foi o agente antiplaca e antigengivite mais efetivo testado até aquele momento. Em testes de curto prazo, em modelo de gengivite experimental, um colutório com gluconato de clorexidina a 0,2%, duas vezes ao dia, preveniu completamente o acúmulo de placa e o início da gengivite. Essas observações foram confirmadas em numerosos testes em animais e humanos. O colutório com clorexidina neste modelo experimental preveniu o desenvolvimento de lesões de manchas brancas associadas à cárie incipiente.[63]

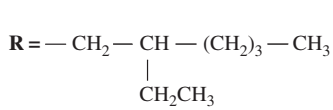
A eficácia do colutório de clorexidina como agente antiplaca/antigengivite é dose-dependente na faixa de 0,03% a 0,2%.[6,55] O volume e a frequência de uso e a concentração são importantes na determinação da resposta clínica.[57] Embora diferença significativa na resposta não tenha sido encontrada entre o colutório de clorexidina a 0,2% e a 0,12%, quando administrado na dose de 15 mL, duas vezes ao dia (total de 60 mg e 36 mg do agente),[92] diferença significativa na resposta foi encontrada entre colutórios com clorexidina a 0,2% e a 0,1% quando administrados na dose de 10 mL, duas vezes ao dia (total de 40 mg e 20 mg do agente).[6] Fatores adicionais, como a biodisponibilidade da formulação, podem também afetar a resposta à dose.

No longo prazo, o uso de colutório de clorexidina (seis meses) tem mostrado redução de placa e prevenção significativa de gengivite em crianças[57] e adultos.[38] Em estudo de curto prazo (21 dias), o colutório com clorexidina a 0,12%, utilizado duas vezes ao dia, foi claramente efetivo na redução de placa (62% a 99%) comparado ao placebo, enquanto o colutório com um composto fenólico que continha óleos essenciais, ou sanguinarina com cloreto de zinco, resultou em redução não significativa de placa.[95] O colutório de clorexidina foi superior aos outros agentes por causa da sua habilidade em manter a saúde gengival ótima durante todas as três semanas em que os colutórios foram utilizados. Similarmente, um colutório de clorexidina a 0,2% foi aproximadamente duas vezes mais efetivo que o colutório com sanguinarina em estudo de 19 dias sem escovação, em que os índices de placa e gengivite foram mensurados.[70] O fluoreto (100 ppm), quando combinado à clorexidina (0,12%), não interfere na atividade antiplaca/antigengivite de um colutório.[49] O Conselho de Assuntos Científicos da ADA (American Dental Association) tem aceito a solução para colutório que contém gluconato de clorexidina a 0,12% como um adjunto seguro e efetivo à escovação, ao uso de fio dental e ao cuidado profissional regular no auxílio à prevenção e à redução da placa supragengival e da gengivite.[18]

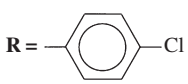
Os colutórios com clorexidina ocasionalmente produzem alguns efeitos adversos, sendo o mais crítico o desenvolvimento de manchas amarelo-amarronzadas nos dentes, nas restaurações anteriores e no dorso da língua. Embora a mancha seja extrínseca, esta não pode ser removida por escovação com um dentifrício normal;



Bis-biguanida



Alexidina



Clorexidina

FIGURA **45-3** Fórmula estrutural das bis-biguanidas.

o polimento mecânico é necessário para sua remoção. A clorexidina tende também a promover a formação de cálculo supragengival. Poucos indivíduos tiveram a mucosa descamada e irritada. As soluções que contêm bis-biguanidas têm sabor amargo e desagradável que necessita ser mascarado por agentes de sabor compatível para se tornarem saborosas. Alguns pacientes persistem com o paladar da clorexidina ou têm sensação do paladar alterada.

Testes de segurança extensivos dos efeitos de curto e longo prazo desses compostos mostram níveis extremamente baixos de toxicidade local e sistêmica. A baixa toxicidade é resultado da parca absorção da clorexidina na cavidade oral e trato grastrointestinal, resultando em quantidade diminuta na corrente sanguínea. Quando a clorexidina entra em contato direto com as células mamíferas de tecido conjuntivo, há geralmente um efeito prejudicial. Em cultura celular, a clorexidina pode afetar adversamente a inserção dos fibroblastos gengivais nas superfícies radiculares.[14] A produção proteica em fibroblastos gengivais humanos foi reduzida quando em contato com concentrações de clorexidina que normalmente não afetariam a proliferação celular.[65] Tais resultados corroboram os estudos anteriores que mostraram cicatrização tecidual lenta em feridas de mucosa padronizadas após a utilização de solução de clorexidina a 0,5%.[8] Nenhuma alteração teratogênica ou reprodutiva foi encontrada.

As bis-biguanidas são efetivas como agentes antiplaca e antigengivite. Elas não devem ser usadas profilaticamente, mas como agentes terapêuticos para pacientes com patologia ativa. Este uso requer diagnóstico apropriado e cuidado supervisionado até a patologia estar controlada. Nos Estados Unidos, esses agentes são somente utilizados sob prescrição. Os colutórios de clorexidina podem ser utilizados como importantes adjuntos à higiene oral regular para aplicação de curto prazo, particularmente na fase de cicatrização após cirurgia periodontal, cirurgia oral e instalação de próteses totais imediatas e para o tratamento de gengivite ulcerativa necrotizante aguda.[55] O colutório de clorexidina pode também ser utilizado para a aplicação de curto prazo intermitente, três a quatro vezes ao ano, para prevenir a estomatite por prótese total repetida, limitar a placa e a gengivite em pacientes com implantes dentais e suprimir os títulos de *S. mutans* na saliva de pacientes com frequência de cárie elevada. Finalmente, o uso no longo prazo de tal colutório, diária, semanal ou bissemanalmente pode beneficiar pacientes especiais com agranulocitose, leucemia, hemofilia, trombocitopenia, patologia renal, transplante de medula óssea ou síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS); pacientes tratados com fármacos citotóxicos ou imunossupressores ou radioterapia; e pacientes com deficiência física ou mental (Quadro 45-3).

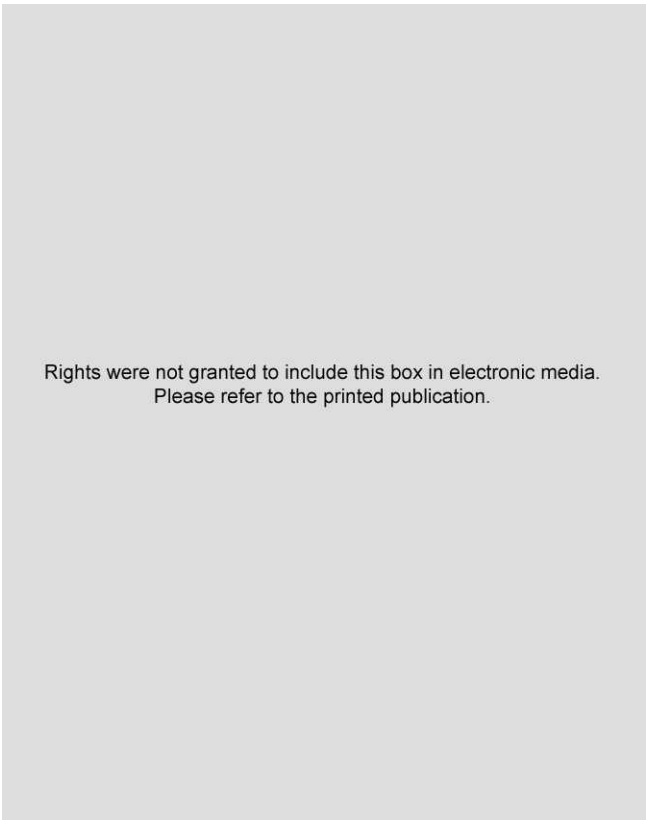
Pesquisadores têm testado mais intensamente um tratamento antimicrobiano aplicado profissionalmente com vernizes que contêm elevadas concentrações de compostos de clorexidina: 5%, 10%, 20% e 40%.[54,82-84,86-89] Os objetivos eram suprimir *S. mutans* por um período de tempo estendido a fim de prevenir o aumento de *S. mutans* que normalmente acompanha a instalação de aparelhos ortodônticos fixos e possivelmente eliminar essas bactérias da cavidade oral. Nesses estudos, *S. mutans* foi suprimido com sucesso e, em alguns casos, eliminado por até 22 meses. No entanto, não houve efeito a longo prazo em espécies de *Actinomyces* ou *Streptococcus sanguis*. Um verniz com 40% de clorexidina, aplicado a superfícies radiculares expostas de pacientes que sofreram cirurgias periodontais, foi tão efetivo quanto um verniz de fluoreto na prevenção de cárie radicular.[87]

Bis-biguanidas são adjuntos úteis no tratamento de patologia periodontal e cárie rampante. Estes não são panaceia ou fórmula mágica; na ausência de medidas terapêuticas e preventivas convencionais, as bis-biguanidas somente têm sido incapazes de curar patologias periodontais ou prevenir cáries.

Bisfenóis não Iônicos

A triclosana é um composto antimicrobiano de largo espectro cujo nome químico é 2,4,4'-tricloro-2'-hidroxidifenil éter (Fig. 45-4).[90] Originalmente, a triclosana foi usada extensivamente em sabonetes, antitranspirantes e artigos de higiene pessoal como um germicida.[90] Atualmente, a triclosana tem sido incorporada ao dentifrício e às soluções de colutório bucal em virtude de seu largo

QUADRO **45-3**



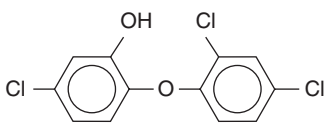


FIGURA **45-4** Fórmula estrutural da triclosana.

espectro de efeitos antimicrobianos, ações antinflamatórias e somente modesta toxicidade.[66]

A triclosana é ativa sobre grande série de bactérias gram-positivas e gram-negativas orais.[90] Acreditou-se que os efeitos antibacterianos da triclosana eram originalmente devidos à alteração da integridade da membrana por ligação aos alvos na membrana e interferência com mecanismos de transporte.[90] Mais recentemente, alguns trabalhos têm mostrado que os efeitos da triclosana nas bactérias ocorrem por inibição da proteína do transportador da enzima enoil-acil redutase, que resulta na redução da síntese bacteriana de ácido graxo tipo II e síntese lipídica.[59,66,97]

Embora a triclosana tenha atividade antimicrobiana extensa, o composto é rapidamente liberado dos tecidos orais, resultando em fracas propriedades antiplaca, como quantificado em estudos clínicos de formação da placa. O aumento na substantividade da triclosana foi alcançado por incorporação da mesma num copolímero de polivinil-metil éter ácido maléico (PVM/MA).[74] Com a combinação de copolímero de PVM/MA e triclosana, a substantividade deste último foi aumentada em até 12 horas na cavidade oral.[28] Triclosana com copolímero de PVM/MA está disponível nos Estados Unidos como dentifrício. O dentifríco comercialmente disponível contém triclosana a 0,3% e copolímero PVM/MA a 2%. Este produto foi testado em numerosos estudos clínicos de

curta duração e em testes clínicos controlados.[21] Numa revisão de 16 testes clínicos, a meta-análise mostrou redução de 49% na placa e redução de 49% na inflamação gengival.[21] A mesma composição de dentifrício também exibiu propriedades anticálculo significativas, com redução na formação de cálculo em 55%.[74] Finalmente, um fator considerável é a observação de que a triclosana inibe a inflamação gengival por mecanismo independente de sua atividade antiplaca. Uma explicação para esse efeito surpreendente vem da pesquisa que mostra que a triclosana pode reduzir a produção de prostaglandina E_2 pelas células estimuladas com citocinas ou por supressão direta da expressão de prostaglandina E sintase -1 microssomal nos fibroblastos gengivais.[28]

Testes de segurança extensivos dos efeitos de curtos e longos prazos da triclosana mostraram baixíssimos níveis de toxicidade local e sistêmica.[28] Todavia, a triclosana raramente mostra efeitos adversos. Há discussões sobre se a triclosana, similarmente a muitos outros desinfetantes, teria potencial para induzir resistência bacteriana, mas os dados para manter esta hipótese são controversos.[13] Embora a triclosana tenha pequeno potencial hipersensibilizante, a dermatite de contato foi descrita na literatura.[13] Além de resistência bacteriana e alergias potenciais, há também preocupações ambientais sobre a triclosana. Foi sugerido que a triclosana pode combinar-se com o cloreto da água da torneira para produzir gás clorofórmio, potente carcinógeno humano. Tem sido relatado, entretanto, que a quantidade do gás clorofórmio produzido pela triclosana e água de torneira foi muito menor que a quantidade presente na água clorada comum.[13]

Compostos Fenólicos

Fenol e seus derivados, timol, clorotimol e hexilresorcinol, embora utilizado em muitas soluções de colutório, têm várias limitações, incluindo limitação de sabor, pouca solubilidade em água, descoloração rápida e propriedades toxicológicas e hipersensibilizantes. Compostos fenólicos utilizados em testes clínicos têm mostrado resultados mistos como agentes antiplaca, com alguns estudos mostrando a não redução comparados ao placebo e outros compostos que são conhecidos por reduzir índices de placa e gengivite.[6,27] Em vários estudos, de longo prazo, o uso de colutórios que contêm timol e óleos essenciais (mentol, eucaliptol, metil salicilato) duas vezes ao dia, em combinação com higiene oral normal, a placa e a gengivite foram reduzidas abaixo dos níveis encontrados com os colutórios com placebo.[22, 26,80] No entanto, em um estudo de longo prazo deste agente, as reduções observadas nos índices de placa e gengivite não foram grandes.[34]

Os efeitos modestos desses óleos essenciais nos biofilmes supragengivais podem ser resultado de pobre substantividade e modesto efeito na inibição de enzimas bacterianas. Nenhum efeito adverso foi documentado. Soluções antissépticas com colutórios que contêm combinação desses óleos essenciais (timol, 0,064%; mentol, 0,042%; eucaliptol, 0,092%; metil salicilato, 0,06%; mais álcool, 26,9%) receberam Selo de Aceitação do Conselho de Assuntos Científicos da ADA como adjunto seguro e efetivo à escovação, ao uso do fio dental e ao cuidado profissional no auxílio à redução da placa supragengival e gengivite.[17]

Compostos de Amônio Quaternário

Compostos de superfície ativa caracteristicamente têm grupos hidrofóbicos e hidrofílicos nas suas moléculas. Eles são classificados como aniônicos (p. ex., detergentes como o lauril sulfato de sódio), catiônicos (p. ex., compostos quaternários de amônio) e não iônicos (p. ex., polissorbato). Em geral, eles devem seu efeito bactericida à inativação de enzimas associadas à membrana ou por desorganização física da própria membrana.

Compostos quaternários de amônio são representados por cloreto de cetilpiridínio (Fig. 45-5). Compostos quaternários de amônio são capazes de reduzir a tensão superficial e promover adsorção sobre superfícies carregadas negativamente. Eles têm maior atividade contra bactérias gram-positivas que contra gram-negativas e são inativados na presença de matéria orgânica; por pH baixo; e por compostos aniônicos, sabões e íons metálicos. Várias soluções para colutório vendidas sem prescrição contêm cloreto de cetilpiridínio, cloreto de benzetônio ou brometo de domifeno nas concentrações de 0,025% a 0,075%. Estudos desses

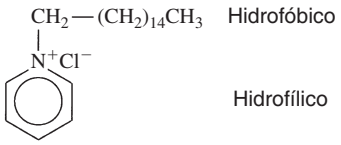


FIGURA **45-5** Fórmula estrutural do cloreto de cetilpiridínio, mostrando as características dos grupos hidrofóbicos e hidrofílicos dos desinfetantes quaternários de amônio.

agentes têm mostrado reduções modestas de placa comparados aos colutórios com placebo.[11,60] Efeitos adversos ocasionais dos compostos quaternários de amônio incluem ulceração da mucosa oral e desconforto e leve sensação de queimação da língua. Compostos quaternários de amônio têm sabor levemente amargo e desagradável. Aromatizantes podem melhorar esta limitação. Como grupo, os compostos quaternários de amônio são moderadamente efetivos como agentes antiplaca.

Fluoretos

Fluoreto são amplamente utilizados na prevenção de cáries, sendo altamente efetivos. Estão disponíveis, para a prevenção de cáries, com aplicação sistêmica com água potável (1 mg/L), comprimidos (0,25 a 1 mg) ou gotas (0,125 a 0,5 mg) ou aplicação tópica de soluções para colutórios (200 a 1.000 mg/L), géis para uso domiciliar (900 mg/kg) e uso profissional (9.000 a 19.000 mg/kg) e dentifrício (1.000 mg/kg). Em contraste à eficácia dos fluoretos na prevenção de lesões de cárie, esses agentes têm relativamente poucas propriedades antibacterianas. O benefício terapêutico modesto de fluoretos na gengivite ocorre em virtude da pequena inibição da glicólise na placa bacteriana. Porém, em concentrações suficientemente elevadas, os fluoretos podem atuar como agentes antibacterianos, por sua habilidade em inibir muitas reações enzimáticas envolvidas na glicólise e no transporte de glicose para dentro das células. A atividade antimicrobiana varia com o microrganismo específico e tipo de composto e com a concentração de fluoreto, pH e duração de exposição. Fluoreto de sódio, monofluorfosfato e fluoreto estanoso são os compostos utilizados nos agentes tópicos.

Poucos estudos clínicos bem controlados sugeriram efeito potencial de inibição de placa por dentifrícios que contêm fluoreto estanoso. Entretanto, estes resultados são gerados principalmente por causa dos íons estanho em vez do fluoreto. Foi proposto que a carga positiva do íon estanho pode interferir na função da membrana bacteriana, na adesão bacteriana e na captação de glicose, inibindo a formação de placa. Quando os potenciais antimicrobianos do fluoreto de sódio e fluoreto estanoso são comparados diretamente *in vitro*, o fluoreto estanoso foi o agente mais efetivo, o que sugere efeito aditivo do íon estanho. Vários estudos de curto prazo *in vivo*[10,73,101] mostraram que o uso de soluções de colutório com fluoreto estanoso ou dentifrícios com fluoreto estanoso diminuiu a formação de placa. Uma metanálise de vários estudos clínicos que avaliaram os efeitos do fluoreto estanoso em dentifrícios mostrou redução modesta de placa dental[75] com diminuição estatisticamente significativa na inflamação gengival, quando o fluoreto estanoso foi comparado aos controles de fluoreto de sódio.[39,75]

Além de ser um componente do dentifrício, o fluoreto estanoso foi adicionado às soluções de colutório. O uso do colutório diário com fluoreto estanoso (0,3%) por um minuto resultou em menor quantidade de placa, quantificada por área da superfície dental e espessura da placa, do que o colutório diário com fluoreto de sódio (0,2%).[9] Quando a higiene oral foi interrompida (ausência de escovação) e somente o colutório foi utilizado, os participantes que usaram a solução de fluoreto estanoso tiveram menor formação de placa do que aqueles que usaram colutório placebo. Vários estudos também mostraram que o colutório com soluções de fluoreto estanoso ou aplicação de géis de fluoreto estanoso melhorou a saúde gengival; os benefícios não foram tão grandes quanto os da clorexidina,[45] e outros estudos não encontraram melhora estatisticamente significativa.[56,58,73,111] Em um estudo clínico de longo prazo, nenhuma diferença foi observada em gengivite,

sangramento ou proporções médias de formas microbianas nos grupos de fluoreto estanoso (0,4%) ou fluoreto de sódio (0,22%) comparados aos grupos placebo. O uso de colutório diário com fluoreto estanoso resultou na presença de maior número de manchas exógenas dos dentes do que com colutórios de fluoreto de sódio ou de placebo.[111]

Quando usados como agentes tópicos, os fluoretos podem ter efeitos antibacterianos. Sua eficácia em testes clínicos na redução da placa e da gengivite permanece não comprovada. A falta de efeitos estatisticamente significativos pode resultar de aplicação muito curta. Os géis de fluoreto estanoso a 0,4% disponíveis comercialmente variam consideravelmente (de 21% a 102% do que é teoricamente descrito) na disponibilidade do íon estanho.[102] Estudos clínicos para testar os benefícios do fluoreto estanoso como adjunto no controle de placa e na redução de gengivite devem assegurar que o agente contenha a quantidade máxima disponível de íons estanho e fluoreto, que seja aplicado por período de tempo adequado e que haja compromisso do paciente com o regime.

Agentes Oxigenantes

Agentes como peróxidos e perboratos liberam oxigênio molecular. Bactérias periodontopatogênicas podem ser destruídas por peróxidos *in vitro*.[68] O peróxido de hidrogênio tem sido usado na forma aquosa, em géis, em dentifrícios e em pasta com bicarbonato de sódio[51] para o tratamento de patologia periodontal. Alguns estudos têm documentado que o uso do sal e do peróxido é efetivo na alteração de índices clínicos da patologia periodontal quando combinados com cuidados profissionais,[79,112] mas isto não é geralmente mais efetivo que a higiene oral convencional. Soluções para colutório com peróxido de hidrogênio foram demonstradas como efetivas na redução da formação de placa e gengivite e eliminação da gengivite ulcerativa. Em estudo de longo prazo (18 meses), com pacientes com aparelhos ortodônticos fixos, o uso de colutório, uma vez ao dia, com peróxido de hidrogênio a 1,5% e fluoreto de sódio a 0,05%, como adjuvante à higiene oral normal preveniu o aumento dos índices gengivais e índices de sangramento vistos no grupo controle que utilizaram somente fluoreto de sódio a 0,05%.[12] Em estudo de curto prazo (sete dias), sem escovação, o peróxido de hidrogênio a 1,5%, utilizado como colutório ou solução de irrigação oral, não teve valor terapêutico na prevenção ou no tratamento de gengivite experimental.[50]

As ações antiplaca e antigengivite foram referidas em alguns produtos comerciais, mas por causa da rápida neutralização do seu efeito na presença de matéria orgânica e catalase bacteriana, seus efeitos mostraram-se transitórios. Os produtos de higiene oxigenados aprovados pela FDA para venda sem prescrição incluem (1) peróxido de hidrogênio, 3%, aplicado de forma concentrada, ou diluída à metade, para uso como solução para colutório; (2) peróxido de carbamida, 10% a 11%, aplicado diretamente ou usado como colutório; e (3) monohidrato de perborato de sódio, 1 a 2 g em 30 mL de água morna, como colutório. Esses produtos não podem ser engolidos. Ocasionalmente, pacientes têm ulcerações orais após o uso frequente (três vezes ao dia) do colutório de peróxido de hidrogênio a 3%.[78]

Compostos de Morfolino

Delmopinol é um composto morfolino-etanol (2-[3-(4-propilheptil)morfolino-4-il]etanol) que age como surfactante catiônico e previne a aderência de placa bacteriana à superfície dental (Fig. 45-6). O sal de hidrocloreto é comercializado nos Estados Unidos como solução de colutório a 0,2%, e este é o primeiro colutório que o FDA aprovou como um produto.[47]

Em dois estudos supervisionados de longo prazo (seis meses), delmopinol (0,2%), quando usado como colutório, duas vezes ao dia, por 60 segundos (como suplemento à higiene oral mecânica habitual), reduziu placa, gengivite e locais de sangramento comparados a colutórios de placebo, mas promoveu aparecimento de manchas dentárias significativamente maiores e anestesia transitória da mucosa oral.[44,56] Em ambos os estudos, a clorexidina foi mais efetiva que o delmopinol na limitação da formação de placa e gengivite, mas foi considerada menos tolerável pelos pacientes por causa da descoloração dentária. Em revisão mais recente de uma análise de oito estudos clínicos, nos quais os pacientes utilizaram o colutório com delmopinol a 0,2%, com ou sem supervisão, observou-se redução de 20% na placa e de 8% na inflamação gengival (ou seja, sangramento à sondagem), quando o delmopinol foi comparado ao controles placebos.[1] Os efeitos locais adversos documentados dos estudos incluem manchas discretas nos dentes e na língua, anestesia transitória da língua, alteração de paladar e rara irritação e erosão da mucosa.[1] Colutórios bucais de delmopinol a 0,2% são bem tolerados e efetivos na prevenção do acúmulo da placa dental.

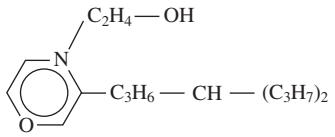


FIGURA **45-6** Fórmula estrutural do delmopinol.

A Tabela 45-1 sintetiza a informação sobre agentes antiplaca. Alguns nomes comerciais de agentes antibacterianos estão listados na Tabela 45-2.

Fotodesinfecção

Desinfecção fotodinâmica é terapia não antibiótica para o tratamento de amplo espectro de infecções bacterianas, fúngicas e virais. Na cavidade oral, um composto fotossensitivo pode ser usado para destruir os microrganismos na bolsa periodontal, sem o uso de antibióticos e antissépticos. Em um processo simples de duas fases, azul de metileno á adicionado ao biofilme subgengival e se liga seletivamente aos patógenos periodontais. A segunda etapa é a excitação do azul de metileno (Fig. 45-7) com laser diodo não térmico com comprimento de onda de 670 nm. A energia ganha pelo azul de metileno permite que este reaja letalmente com o microrganismo via reação de redução ou via formação de compostos de oxigênio altamente reativos. Esta forma de ação fotodinâmica demonstrou ser efetiva na inativação de fatores de virulência bacteriana e no rompimento seletivo de membranas bacterianas de grande variedade de patógenos periodontais.[52,110] Estudos clínicos preliminares monstraram que a fotodesinfecção em combinação à raspagem e ao alisamento radicular pode levar a melhoras significativas estatisticamente na profundidade da bolsa periodontal, nos níveis de inserção clínica e na inflamação, em comparação à raspagem e ao alisamento radicular isolados em 12 semanas após a terapia.[4]

Antibióticos Sistêmicos

Embora alguns estudos tenham mostrado redução na placa após a administração de penicilina e eritromicina, antibióticos administrados via enteral e via intravenosa não são indicados no controle de biofilmes orais. A razão principal para, em geral, o não uso de antibióticos sistêmicos para o controle de biofilmes supragengivais e subgengivais é que a infecção local pode ser combatida pelo próprio indivíduo ou pelo dentista e a administração antibiótica iria requerer a aplicação diária com risco potencial aumentado de efeitos adversos sérios e emergência de microrganismos resistentes aos antibióticos.

Liberação Local de Fármacos Anti-infecciosos

A liberação controlada de fármacos na cavidade oral permite disponibilidade local constante de elevadas concentrações de agentes quimioterápicos, como as tetraciclinas (minociclina, doxiciclina), clorexidina ou metronidazol. Dispositivos de bolsas intraperiodontais permitem a liberação de agentes no fluido crevicular em concentrações bactericidas, enquanto evita a administração sistêmica, potencialmente tóxica e de desperdício. Dispositivos de liberação local, originalmente constituídos de fibras ocas de celulose preenchidas com fármacos como tetraciclina, foram inicialmente criados por Goodson e colaboradores no final da década de 1970.[32] Nos últimos 35 anos, produtos melhores foram desenvolvidos e comercializados (Tabela 45-3), tais como Actisite (fibra monolítica não reabsorvível de etileno-vinil acetato, impregnada com tetraciclina), PerioChip (tela de gelatina trançada bioabsor-

TABELA **45-1**

Comparação dos Agentes Antiplaca

AGENTE ATIVO	CONCENTRAÇÃO (%)	AÇÃO FARMACOLÓGICA	COMO É USADO	EFEITO NA PLACA DENTAL*	EFEITO NA GENGIVITE*
Clorexidina	0,12	Rompe a membrana celular; precipita proteínas intracelulares	Com prescrição	↑↑↑	↑↑↑
Hidrocloreto de delmopinol	0,2	Previne a adesão e a fixação da bactéria à superfície dentária	Com prescrição	↑↑	↑
Fluoreto estanoso	0,454	Supressão seletiva de enzimas bacterianas e alteração da agragação bacteriana	Sem prescrição	↔	↑↑
Timol†	0,064	Destrói as enzimas bacterianas	Sem prescrição	↑	↑
Triclosana	0,3	Inibe a proteína transportadora enoil-acil redutase; reduz a síntese de ácidos graxos bacterianos do tipo II e a síntese de lipídios	sem prescrição	↑↑	↑↑

*Eficácia: ↑↑↑ = significativo; ↑↑ = moderado; ↑ = modesto; ↔ = sem efeito.
†Colutórios antissépticos também contêm eucaliptol, metil salicilato e mentol.

TABELA **45-2**

Agentes Antimicrobianos Usados em Colutórios Bucais, Dentifrícios e Produtos Orais Comerciais

TIPO	AGENTE	NOME COMERCIAL
Compostos Fenólicos	Fenol	Chloraseptic, Phenaseptic, Cepastat
	Timol	Listerine, produtos antissépticos em geral
Bisfenóis não iônicos	Triclosana	Colgate Total
Agentes Oxigenantes	Peroxiborato de sódio	Amosan
	Peróxido de Carbamida	Gly-Oxide
	Peróxido de Hidrogênio	Peroxyl, Orajel Perioseptic Rinse
Compostos quaternários de Amônio	Cloreto de cetilpiridínio	Cepacol, Anitbacterial Mouthwash Gold, Scope, Viadent Advanced Care
	Brometo de Domifeno	Scope
Fluoreto	Fluoreto estanoso	Proctor & Gamble Crest Pro Health
Compostos Morfolinos	Hidrocloreto de delmopinol	Decapinol
Bis-biguanidas	Clorexidina	Peridex, PerioGard, produtos de clorexidina em geral

vível, contendo 2,5 mg de clorexidina), Arestin (microesferas de polímero bioreabsorvível, contendo 1 mg de minociclina), Atridox (gel polímero bioabsorvível, contendo 42,5 mg de hiclato de doxiciclina) e Elysol (glicerol mono-oleato e óleo de gergilim, contendo 25% de metronidazol).

O FDA aprovou o Actisite, PerioChip e Arestin como adjuvantes à raspagem e ao alisamento radicular. Atridox tem a aprovação do FDA como terapia única para a redução da profundidade de bolsas, sangramento à sondagem e ganho de inserção clínica.

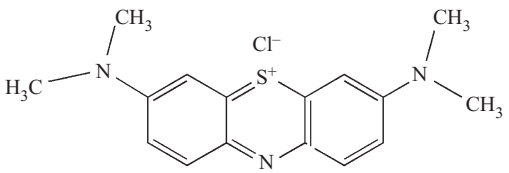


FIGURA **45-7** Fórmula estrutural do azul de metileno.

Embora o Actisite tenha sido o primeiro produto antimicrobiano de liberação local controlada a ser comercializado, em 1994, ele não é mais comercializado. Já que era não reabsorvível, fazia-se necessário que fosse retirado ao final do tratamento. Ele também demandava tempo, era complexo para ser inserido nas bolsas e tinha tendência a ser deslocado. Elysol não está disponível nos Estados Unidos; é comercializado na Ásia e na Europa.

A farmacocinética da liberação de todos esses produtos indica concentrações antimicrobianas em níveis acima de concentrações inibitórias mínimas para os patógenos periodontais.[33,77] Uma metanálise de efeitos relativos na redução da profundidade de bolsa, a partir de estudos que compararam raspagem e alisamento radicular, mais agentes de liberação local com raspagem e alisamento radicular, somente mostraram redução na profundidade de bolsa estatisticamente significativa com uso adjunto de gel de minociclina e minociclina microencapsulada, enquanto ganhos de níveis de inserção clínicas foram observadas somente com *chips* de clorexidina e gel de doxiciclina.[42] Sua eficácia em estudos clínicos é similar, com média de redução de 0,5 mm ou menos na sondagem da profundidade de bolsas, comparada à raspagem e ao alisamento radicular isolados.[23,48,72,98,109]

Para alguns autores os benefícios clínicos da maioria dos dispositivos de liberação lenta, mesmo quando esses mostram significância estatística, são não expressivos e, portanto, seu uso rotineiro não é recomendado.[77] Sistemas de liberação local têm limitações e benefícios potenciais. Se usados como monoterapia (p. ex., Atridox),[30] alguns problemas podem surgir como falha na remoção de cálculo. Os benefícios incluem a facilidade de aplicação, seletividade por poucos locais de patologia que eram não responsivos à terapia convencional e possivelmente melhora nos resultados de tratamento em locais específicos.[3] Dados limitados também sugerem que agentes anti-infecção de liberação local podem ser benéficos na prevenção da perda recorrente de inserção na ausência de terapia de manutenção. Por causa da eficácia limitada desses agentes em estudos clínicos de parâmetros periodontais, ultimamente a escolha pode ser focada nas características de manipulação de um só agente.

TABELA **45-3**

Produtos de Liberação Medicamentosa Local Controlada

PRODUTO	INGREDIENTE ATIVO	QUANTIDADE	DESCRIÇÃO	APROVAÇÃO FDA	DURAÇÃO
Actisite	Tetraciclina	0,55 mg/cm de filamento, 12,7 mg/dose	Monofilamento de etil-vinil acetato não reabsorvível	Sim, mas não mais disponível nos EUA	>240 h
Arestin	Minociclina	1 mg/dose	Microesferas de polímero de poliglicolídeo-lactídeo biodegradável	Sim	>14 dias
Atridox	Doxiciclina	42,5 mg/dose	Polímero biodegradável	Sim	>7 dias
Elysol	Metronidazol	25%	Gel mono-oleato de glicerila + óleo de gergelim biorreabsorvível	Não, vendida somente na Europa e Ásia	<12 h
PerioChip	Clorexidina	2,5 mg/dose	Grade de gelatina trançada bioabsorvível	Sim	>200 h

FDA, U.S. Food and Drug Administration.

LIMITAÇÕES DA TERAPIA ANTIMICROBIANA TÓPICA

Após revisar os agentes quimioterápicos específicos, vários problemas para seu uso geral precisam ser considerados. A terapia efetiva requer que quantidade adequada do medicamento permaneça na região da placa por longo tempo, suficiente para o medicamento exercer seu efeito terapêutico. Este princípio foi largamente ignorado por muitos que tinham experimentado prevenir ou tratar infecções bacterianas da superfície dentária com agentes antimicrobianos. A maioria dos compostos foi testada como agentes tópicos em veículos para colutórios bucais, dentifrícios, goma de mascar e géis, todos necessitando de repetidas aplicações.[104] Investigadores têm usualmente realizado estudos sem conhecer a concentração do medicamento necessário para inibir o crescimento de microrganismos da placa. Assim, modelos altamente empíricos de administração podem não refletir precisamente o potencial que o medicamento possui. Como se pode esperar, os resultados são variados.

Em muitos casos, testes *in vitro* têm sido realizados em microrganismos planctônicos da placa (que crescem livremente em tubo de meio de cultura) para determinar a inibição mínima e a concentração bactericida do agente ativo utilizado em produtos tópicos.[71] Embora essas mensurações forneçam importantes informações sobre o espectro antimicrobiano e a potência da formulação, mesmo assim não são previsíveis quanto à eficácia clínica.[7] Isto porque a microbiota da placa não existe somente como microrganismos planctônicos da saliva, mas como um biofilme denso de bactérias, geralmente numa matriz extracelular. Experimentos com biofilme indicam que a concentração inibitória mínima necessária dos agentes antimicrobianos é, no mínimo, 50 vezes maior do que para o crescimento bacteriano em condições planctônicas.[77] Testes laboratoriais com modelos de biofilmes foram desenvolvidos para tornar mais previsível a eficácia clínica.[93] Entretanto, esses testes ainda não incluem o potencial de interação entre compostos salivares ou outros produtos de higiene oral e o ingrediente ativo. Essas interações podem ser testadas somente em experimentos clínicos.

A relação entre o acúmulo de placa dental e a gengivite foi bem estabelecida pela gengivite que se desenvolve quando voluntários não realizam nenhum método de higiene oral.[62] Em geral, quando esses indivíduos retomam a limpeza de seus dentes, a gengivite se resolve. Entretanto, estudos em que diversos colutórios ou dentifrícios são usados como veículos para liberação de agentes quimioterápicos, a redução dos índices de placa nem sempre é acompanhada em paralelo pela redução dos índices gengivais.[100] Nenhuma evidência convincente suporta uma relação linear entre a quantidade de placa e a extensão da patologia oral.[53] Há três explicações para este aparente paradoxo.

Primeira, os índices de placa não consideram os componentes periodontais patogênicos específicos da placa. Segunda, os índices utilizados para mensurar a higiene oral são baseados em índices de superfície da placa[36,76] ou em espessura da placa,[96] e dependem da quantidade de placa na superfície bucal ou lingual. Eles não enfatizam a placa de fissuras e a das áreas proximais, embora a modificação do índice da placa de Navy tenha tentado dar mais ênfase às areas interproximais.[81] Similarmente, o índice de espessura da placa[96] pode ser adaptado para índices de áreas interproximais. Terceira, os atuais índices de placa não consideram a extensão subgengival da placa, somente usam os locais supragengivais. Muitos destes métodos padrões para mensurar a eficácia dos agentes quimioterápicos antiplaca ignoram as áreas que são mais comumente envolvidas na patologia periodontal e na cárie.

Outro importante problema do uso tópico de agentes quimioterápicos antiplaca é sua constante diluição e eliminação pela saliva. Ainda que a concentração inibitória mínima do medicamento tenha sido inicialmente utilizada, a rápida eliminação a partir da cavidade oral pode impedir a manutenção da concentração efetiva. A falha ou o sucesso limitado de vários agentes em prevenir cáries ou patologias periodontais podem ser atribuídos à sua presença transitória na cavidade oral. Isso não significa que os agentes não possam destruir a microflora da placa ou hidrolizar a matriz da placa; muitos deles apresentam tal capacidade em testes em tubos de ensaio. Isto é principalmente um problema de liberação efetiva. Para superar esta limitação, agentes com substantividade têm sido solicitados. Investigadores têm explorado o uso de dispositivos de liberação controlada para disponibilizar medicamentos quimioterápicos no interior da bolsa periodontal, superando, desta forma, o problema da diluição salivar. O agente é embebido em matriz de polímero que permite liberação local gradual por dias ou semanas após a inserção ou é incorporado numa matriz biodegradável. Testes clínicos e em animais são necessários para determinar quais medicamentos e quais concentrações serão mais efetivos.

Nem todo colutório bucal usado para o controle de placa e da gengivite pode ser utilizado por todos os indivíduos. Mais especificamente, o álcool, que é importante para incorporar ingredientes em soluções, pode ter desvantagens durante seu uso pelos pacientes. Muitos colutórios bucais contêm álcool, em concentrações de 5% a 27%, para dissolver muitos ingredientes ativos (p. ex., clorexidina, óleos essenciais) e inativos (p. ex., agentes aromatizantes) para prevenir sua separação ou precipitação. Quando o álcool está presente, ele pode ser potencialmente tóxico para crianças mais novas[46,99] ou, possivelmente, pode levar alcoólatras a engolirem acidentalmente o colutório bucal.[24] Colutórios bucais que contêm álcool podem afetar muitos tipos de materiais dentários (p. ex., resinas compostas, cimentos de ionômero de vidro) utilizados na cavidade oral.[40,108]

DIREÇÕES FUTURAS

Hoje, a prevenção da patologia periodontal e da cárie dental são alcançadas muito efetivamente e principalmente através do con-

trole mecânico da placa; entretanto, é extremamente difícilmanter os dentes livres de biofilme supragengival e subgengival. Os norteamericanos gastam mais de três quartos de bilhão de dólares em colutórios bucais por ano, embora atualmente estejam disponíveis poucos colutórios inibidores de placa efetivos, e muitos estejam associados a efeitos adversos, o que inibe seu uso a longo prazo.

O objetivo do desenvolvimento de um produto futuro não é a melhora do desempenho de compostos antiplaca efetivos já existentes, mas a diminuição de seus efeitos adversos e o desenvolvimento de melhores sistemas de liberação. Produtos que combinam vários compostos conhecidos, com propriedade inibitória de placa bem estabelecida, estão atualmente em estudo. No futuro, a prevenção química do biofilme supragengival dependerá de produtos que sejam eficazes, com substantividade e seguros.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Addy M, Moran J, Newcombe RG: Meta-analysis of studies of 0.2% delmopinol mouth rinse as an adjunct to gingival health and plaque control measures. *J Clin Periodontol* 34:58-65, 2007.
2. Albandar JM: Periodontal diseases in North America. *Periodontol 2000* 29:31-69, 2002.
3. American Academy of Periodontology: Treatment of plaque-induced gingivitis, chronic periodontitis, and other clinical conditions. *J Periodontol* 72:1790-1800, 2001.
4. Anderson R, Loebel N, Hammond D, et al: Treatment of periodontal disease by photodisinfection compared to scaling and root planning. *J Clin Dent* 18:34-38, 2007.
5. Arglebe A: Biochemistry of human saliva. *Adv Otorhinolaryngol* 26:97-234, 1981.
6. Axelsson P, Lindhe J: Efficacy of mouthrinses in inhibiting dental plaque and gingivitis in man. *J Clin Periodontol* 14:205-212, 1987.
7. Barnett ML: The role of therapeutic antimicrobial mouthrinses in clinical practice: control of supragingival plaque and gingivitis. *J Am Dent Assoc* 134:699-704, 2003.
8. Bassetti C, Kallenberger A: Influence of chlorhexidine rinsing on the healing of oral mucosal and osseous lesions. *J Clin Periodontol* 7:443-456, 1980.
9. Bay I, Rølla G: Morphological studies of plaque formation and growth after NaF and SnF_2 rinses. In Rølla G, Sonju T, Embery G, editors: *Tooth surface interactions and preventive dentistry*, London, 1981, IRL Press.
10. Bay I, Rølla G: Plaque inhibition and improved gingival condition by the use of stannous fluoride toothpaste. *Scand J Dent Res* 88:313-315, 1980.
11. Bonesvol P, Gjermo P: A comparison between chlorhexidine and some quaternary ammonium compounds with regard to retention, salivary concentration and plaque-inhibiting effect in the human mouth after mouthrinses. *Arch Oral Biol* 23:289-294, 1978.
12. Boyd RL: Effects on gingivitis of daily rinsing with 1.5% H_2O_2. *J Clin Periodontol* 16:557-562, 1989.
13. Campbell L, Zirwas MJ: Triclosan. *Dermatitis* 17:204-207, 2006.
14. Cline NV, Layman DL: The effects of chlorhexidine on the attachment and growth of cultured human periodontal cells. *J Periodontol* 63:598-602, 1992.
15. Cobb CM: Clinical significance of non-surgical periodontal therapy: an evidence-based perspective of scaling and root planning. *J Clin Periodontol* 29(Suppl 2):6-16, 2002.
16. Corbet EF, Davies WIR: The role of supragingival plaque in the control of progressive periodontal disease: a review. *J Clin Periodontol* 20:307-313, 1993.
17. Council on Dental Therapeutics: Council on Dental Therapeutics accepts Listerine. *J Am Dent Assoc* 117:515-516, 1988.
18. Council on Dental Therapeutics: Council on Dental Therapeutics accepts Peridex. *J Am Dent Assoc* 117:516-517, 1988.
19. Council on Dental Therapeutics: Guidelines for acceptance of chemotherapeutic products for the control of supragingival dental plaque and gingivitis. *J Am Dent Assoc* 112:529-532, 1986.
20. Cummins D, Creeth JE: Delivery of antiplaque agents from dentifrices, gels, and mouthrinses. *J Dent Res* 71:1439-1449, 1992.
21. Davies RM, Ellwood RP, Davies GM: The effectiveness of a toothpaste containing triclosan and polyvinyl-methyl ether maleic acid copolymer in improving plaque control and gingival health: a systematic review. *J Clin Periodontol* 31:1029-1033, 2004.
22. DePaola LG, Overholser CD, Meiller TF, et al: Chemotherapeutic inhibition of supragingival plaque and gingivitis development. *J Clin Periodontol* 16:311-315, 1989.
23. Drisko CH, Cobb CM, Killjoy WJ, et al: Evaluation of periodontal treatments using controlled release tetracycline fibers: clinical response. *J Periodontol* 66:692-699, 1995.
24. Egbert AM, Reed JS, Powell BJ, et al: Alcoholics who drink mouthwash: the spectrum of nonbeverage alcohol use. *J Stud Alcohol* 46:473-481, 1985.
25. Ettinger RL: Epidemiology of dental caries: a broad review. *Dent Clin North Am* 43:679-694, 1999.
26. Fine DH, Letizia J, Mandel I: The effect of rinsing with Listerine antiseptic on the properties of developing dental plaque. *J Clin Periodontol* 12:660-666, 1985.
27. Fornell J, Sundin Y, Lindhe J: Effect of Listerine on dental plaque and gingivitis. *Scand J Dent Res* 83:18-25, 1975.
28. Gaffar A, Afflitto J, Nabi N, et al: Recent advances in plaque, gingivitis, tartar and caries prevention technology. *Int Dent J* 44:63-70, 1994.
29. Garrett JS: Effects of nonsurgical periodontal therapy on periodontitis in humans: a review. *J Clin Periodontol* 10:515-523, 1983.
30. Garrett S, Johnson L, Drisko CH, et al: Two multicenter studies evaluating locally delivered doxycycline hyclate, placebo control, oral hygiene, and scaling and root planing in the treatment of periodontitis. *J Periodontol* 70:490-503, 1999.
31. Goodson JM: Pharmacokinetic principles controlling efficacy of oral therapy. *J Dent Res* 68(Special Issue):1625, 1989.
32. Goodson JM, Holborow D, Dunn RL, et al: Monolithic tetracycline-containing fibers for controlled delivery to periodontal pockets. *J Periodontol* 54:575-579, 1983.
33. Goodson JM, Tanner A, McArdle S, et al: Multicenter evaluation of tetracycline fiber therapy, III: microbiological response. *J Periodont Res* 26:440-451, 1991.
34. Gordon JM, Lamster IB, Seiger MC: Efficacy of Listerine antiseptic in inhibiting the growth of plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 12:697-704, 1985.
35. Goswami T, Jasti B, Li X: Sublingual drug delivery. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst* 25:449-484, 2008.
36. Greene JC, Vermillion JR: The simplified oral hygiene index. *J Am Dent Assoc* 68:7-13, 1964.
37. Greenstein G, Caton J, Polson AM: Histologic characteristics associated with bleeding after probing and visual signs of inflammation. *J Periodontol* 52:420-425, 1981.
38. Grossman E, Reiter G, Sturzenberger OP, et al: Six-month study of the effects of a chlorhexidine mouthrinse on gingivitis in adults. *J Periodont Res* 21:33-43, 1986.
39. Gunsolley JC: A meta-analysis of six-month studies of antiplaque and antigingivitis agents. *J Am Dent Assoc* 137:1649-1657, 2006.
40. Gurgan S, Onen A, Koprula H: In vitro effects of alcohol-containing and alcohol-free mouthrinses on micro-hardness of some restorative materials. *J Oral Rehabil* 24:244-246, 1997.
41. Haffajee AD, Socransky SS: Microbial etiological agents of destructive periodontal diseases. *Periodontol 2000* 5:78-111, 1994.
42. Hanes PJ, Purvis JP: Local anti-infective therapy: pharmacological agents. A systematic review. *Ann Periodontol* 8:79-98, 2003.
43. Hao J, Heng PW: Buccal delivery system. *Drug Dev Ind Pharm* 29:821-832, 2003.
44. Hase JC, Attström R, Edwardsson S, et al: 6-month use of 0.2% delmopinol hydrochloride in comparison with 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo, I: effect on plaque formation and gingivitis. *J Clin Periodontol* 25:746-753, 1998.
45. Helldén L, Camosci D, Hock J, et al: Clinical study to compare the effect of stannous fluoride and chlorhexidine mouthrinses on plaque formation. *J Clin Periodontol* 8:12-16, 1981.
46. Hornfeldt CS: A report of acute ethanol poisoning in a child: mouthwash verses cologne perfume and after-shave. *J Toxicol Clin Toxicol* 30:115-121, 1992.
47. http://www.accessdata.fda.gov/cdrh_docs/pdf4/k041482.pdf. U.S.Dept of Health and Human Services, U.S. Food and Drug Administration website. Accessed November 11, 2009.
48. Jeffcoat MK, Bray KS, Ciancio SG: Adjunctive use of a subgingival controlled-release chlorhexidine chip reduces probing depth and improves attachment level compared with scaling and root planing alone. *J Periodontol* 69:989-997, 1998.
49. Jenkins S, Addy M, Newcombe R: Evaluation of a mouthrinse containing chlorhexidine and fluoride as an adjunct to oral hygiene. *J Clin Periodontol* 20:20-25, 1993.
50. Jones CM, Blinkhorn AS, White E: Hydrogen peroxide, the effect on plaque and gingivitis when used in an oral irrigator. *Clin Prev Dent* 12:15-18, 1990.
51. Keyes P, Wright WE, Howard SA: The use of phase-contrast microscopy and chemotherapy in the diagnosis and treatment of periodontal lesions—an initial report (I). *Quintessence Int* 9:51-56, 1978.
52. Komerik N, Wilson M, Poole S: The effect of photodynamic action on two virulence factors of gram-negative bacteria. *Photochem Photobiol* 72:767-780, 2000.
53. Kornman KS: Antimicrobial agents, Oxford, 1986, IRL Press.

54. Kozai K, Wang DS, Sandham HJ, et al: Changes in strains of mutans streptococci induced by treatment with chlorhexidine varnish. *J Dent Res* 70:1252-1257, 1991.
55. Lang NP, Brecx MC: Chlorhexidine digluconate—an agent for chemical plaque control and prevention of gingival inflammation. *J Periodont Res* 21:74-89, 1986.
56. Lang NP, Hase JC, Grassi M, et al: Plaque formation and gingivitis after supervised mouthrinsing with 0.2% delmopinol hydrochloride, 0.2% chlorhexidine digluconate and placebo for 6 months. *Oral Dis* 4:105-113, 1998.
57. Lang NP, Hotz P, Graf H, et al: Effects of supervised chlorhexidine mouthrinses in children. *J Periodont Res* 17:101-111, 1982.
58. Larson LC, Allen JM, Hyman JJ, et al: Effect of a 0.2% SnF_2 mouthrinse on gingival tissues and associated microflora. *Clin Prev Dent* 7:5-8, 1985.
59. Levy CW, Roujeinikovai A, Sedelnikova S, et al: Molecular basis of triclosan activity. *Nature* 398:383-384, 1999.
60. Llewelyn J: A double-blind crossover trial on the effect of cetylpyridinium chloride 0.05 per cent (Merocet) on plaque accumulation. *Br Dent J* 148:103-104, 1980.
61. Löe H, Rindom Schiøtt C: The effect of mouthrinses and topical applications of chlorhexidine on the development of dental plaque and gingivitis in man. *J Periodont Res* 5:79-83, 1970.
62. Löe H, Theilade E, Jensen SB: Experimental gingivitis in man. *J Periodontol* 36:177-187, 1965.
63. Löe H, Von der Fehr FR, Rindom Schiott C: Inhibition of experimental caries by plaque prevention: the effect of chlorhexidine mouthrinses. *Scand J Dent Res* 80:1-9, 1972.
64. Mariotti A: Dental plaque-induced gingival diseases. *Ann Periodontol* 4:7-19, 1999.
65. Mariotti A, Rumpf DAH: Chlorhexidine-induced changes to human gingival fibroblast collagen and non-collagen protein production. *J Periodontol* 70:1443-1448, 1999.
66. McMurry LM, Oethinger M, Levy SB: Triclosan targets lipid synthesis. *Nature* 394:531-532, 1998.
67. Miller WD: The micro-organisms of the human mouth, Philadelphia, 1980, SS White Dental Mfg Co.
68. Miyasaki KT, Genco RJ, Wilson M: Antimicrobial properties of hydrogen peroxide and sodium bicarbonate individually and in combination against selected oral gram-negative facultative bacteria. *J Dent Res* 65:1142-1148, 1986.
69. Moore WE, Holdeman LV, Cato EP, et al: Bacteriology of moderate (chronic) periodontitis in mature adult humans. *Infect Immun* 42:510-551, 1983.
70. Moran J, Addy M: Comparison between chlorhexidine and sanguinarine mouthrinses on plaque and gingivitis [abstract]. *J Dent Res* 66:1381, 1987.
71. Newbrun E, Felton RA, Bulkacz J: Susceptibility of some plaque microorganisms to chemotherapeutic agents. *J Dent Res* 55:574-579, 1976.
72. Newman MG, Kornman KS, Doherty FM: A 6-month multicenter evaluation of adjunctive tetracycline fiber therapy used in conjunction with scaling and root planing in maintenance patients: clinical results. *J Periodontol* 65:685-691, 1994.
73. Ogaard B, Gjermo P, Rolla G: Plaque-inhibiting effect in orthodontic patients of a dentifrice containing stannous fluoride. *Am J Orthod* 78:266-272, 1980.
74. Panagakos FS, Cummins D: A dentifrice for the 21st century. *Inside Dentistry* 2(Special Issue 1):1-9, 2006.
75. Paraskevas S, van der Weijden GA: A review of the effects of stannous fluoride on gingivitis. *J Clin Periodontol* 33:1-13, 2006.
76. Quigley G, Hein J: Comparative cleansing efficiency of manual and power brushing. *J Am Dent Assoc* 65:26-29, 1962.
77. Quirynen M, Teughels W, De Soete M, et al: Topical antiseptics and antibiotics in the initial therapy of chronic adult periodontitis: microbiological aspects. *Periodont* 2000 28:72-90, 2002.
78. Rees TD, Orth CF: Oral ulceration with use of hydrogen peroxide. *J Periodontol* 57:689-692, 1986.
79. Rosling BG, Slots J, Webber RL, et al: Microbiological and clinical effect of topical subgingival antimicrobial treatment of human periodontal disease. *J Clin Periodontol* 10:487-514, 1983.
80. Ross NM, Charles CH, Dills SS: Long-term effects of Listerine antiseptic on dental plaque and gingivitis. *J Clin Dent* 1:92-95, 1989.
81. Rustogi KN, Curtis JP, Volpe AR, et al: Refinement of the modified Navy plaque index to increase plaque scoring efficiency in gumline and interproximal tooth areas. *J Clin Dent* 3:C9-C12, 1992.
82. Sandham HJ, Brown J, Chan KH, et al: Clinical trial in adults of an antimicrobial varnish for reducing mutans streptococci. *J Dent Res* 70:1401-1408, 1991.
83. Sandham HJ, Brown J, Phillips HI, et al: A preliminary report of long-term elimination of detectable mutans streptococci in man. *J Dent Res* 67:9-14, 1988.
84. Sandham HJ, Nadeau L, Phillips HI: The effect of chlorhexidine varnish treatment on salivary mutans streptococcal levels in child orthodontic patients. *J Dent Res* 71:32-35, 1992.
85. Sbordone L, Bortolaia C: Oral biofilms and plaque-related diseases: microbial communities and their role in the shift from oral health to disease. *Clin Oral Investig* 7:181-188, 2003.
86. Schaeken MJM, de Jong MH, Franken HCM, et al: Effect of chlorhexidine and iodine on the composition of the human dental plaque flora. *Caries Res* 18:404-407, 1984.
87. Schaeken MJM, Keltjens HMAM, Van Der Hoeven JS: Effects of fluoride and chlorhexidine on the microflora of dental root-surface caries. *J Dent Res* 70:150-153, 1991.
88. Schaeken MJM, van der Hoeven JS, Franken HCM: Comparative recovery of *Streptococcus mutans* on five isolation media, including a new simple selective medium. *J Dent Res* 65:906-908, 1986.
89. Schaeken MJM, van der Hoeven JS, Hendricks JCM: Effects of varnishes containing chlorhexidine on the human dental plaque flora. *J Dent Res* 68:1786-1789, 1989.
90. Scheie AA: Modes of action of currently known chemical anti-plaque agents other than chlorhexidine. *J Dent Res* 68(Special Issue):1609-1616, 1989.
91. Schroeder HE: Quantitative in-vivo-Studie mit Zahnsteinhemmstoffen. *Schweiz Monatsschr Zahnheilkunde* 72:294-312, 1962.
92. Segreto VA, Collins EM, Beiswanger BB, et al: A comparison of mouthrinses containing two concentrations of chlorhexidine. *J Periodont Res* 21(Special Issue 16):23-32, 1986.
93. Shapiro S, Giertsen E, Guggenheim B: An in vitro biofilm model for comparing the efficacy of antimicrobial mouthrinses. *Caries Res* 36:93-100, 2002.
94. Shojaei AH: Buccal mucosa as a route for systemic drug delivery: a review. *J Pharm Pharm Sci* 1:15-30, 1998.
95. Siegrist BE, Gusberti FA, Brecx MC, et al: Efficacy of supervised rinsing with chlorhexidine digluconate in comparison to phenolic and plant alkaloid compounds. *J Periodont Res* 21:60-73, 1986.
96. Silness J, Löe H: Periodontal disease in pregnancy, II: correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odont Scand* 22:121-135, 1964.
97. Sivaraman S, Zwahlen J, Bell AF: Structure-activity studies of inhibition of FabI, the enoyl reductase from *Escherichia coli*, by triclosan: kinetic analysis of mutant FabIs. *Biochemistry* 42:4406-4413, 2003.
98. Soskolne WA, Heasman PA, Stabholz A, et al: Sustained local delivery of chlorhexidine in the treatment of periodontitis: a multicenter study. *J Periodontol* 68:32-38, 1997.
99. Sperry K, Pfalzgraf R: Fatal ethanol intoxication from a household product not intended for ingestion. *J Forensic Sci* 35:1138-1142, 1990.
100. Spindel LM, Chauncey HH, Person P: Plaque reduction unaccompanied by gingivitis reduction. *J Periodontol* 57:551-554, 1986.
101. Svantun B, Gjermo P, Eriksen HM, et al: A comparison of the plaque-inhibiting effect of stannous fluoride and chlorhexidine. *Acta Odont Scand* 35:247-250, 1977.
102. Tinanoff N: Stannous fluoride in clinical dentistry. In Wei SHY, editor: *Clinical uses of fluorides*, Philadelphia, 1985, Lea & Febiger.
103. Touger-Decker R, van Loveren C: Sugars and dental caries. *Am J Clin Nutr* 78:881S-892S, 2003.
104. Van Abbe NJ: The substantivity of cosmetic ingredients to the skin, hair, and teeth. *J Soc Cosmetic Chem* 25:23-31, 1974.
105. Van der Ouderaa FJG: Anti-plaque agents: rationale and prospects for prevention of gingivitis and periodontal disease. *J Clin Periodontol* 18:447-454, 1991.
106. Vander Ouderaa FJG, Cummins D: Delivery systems for agents in supra- and subgingival plaque control. *J Dent Res* 68(Special issue):1617-1624, 1989.
107. Weinberger B: Introduction to the history of dentistry, St. Louis, 1948, Mosby.
108. Weiner R, Millstein P, Hoang E, et al: The effect of alcoholic and non-alcoholic mouthwashes on heat-treated compound resin. *Oper Dent* 22:249-253, 1992.
109. Williams RC, Paquette DW, Offenbacher S, et al: Treatment of periodontitis by local administration of minocycline microspheres: a controlled clinical trial. *J Periodontol* 72:1535-1544, 2001.
110. Wilson M: Bactericidal effect of laser light and its potential use in the treatment of plaque-related diseases. *Int Dent J* 44:181-189, 1994.
111. Wolff LF, Pihlstrom BL, Bakdash MB, et al: Effect of toothbrushing with 0.4% stannous fluoride and 0.22% sodium fluoride gel on gingivitis for 18 months. *J Am Dent Assoc* 119:283-289, 1989.
112. Wolff LF, Pihlstrom BL, Bakdash MB, et al: Four-year investigation of salt and peroxide regimen compared with conventional oral hygiene. *J Am Dent Assoc* 118:67-72, 1989.

BIBLIOGRAFIA

Addy M, Renton-Harper P: The role of antiseptics in secondary prevention. In Lang NP, Karring T, Lindhe J, editors: *Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology*, London, 1997, Quintessenz Verlag.

Adriaens PA, Gjermo P: Anti-plaque and anti-gingivitis efficacy of toothpastes. In Lang NP, Karring T, Lindhe J, editors: *Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology*, London, 1997, Quintessenz Verlag.

Garmyn P, van Steenberghe D, Quirynen M: Efficacy of plaque control in the maintenance of gingival health. In Lang NP, Attstrom R, Löe H, editors: *Plaque control in primary and secondary prevention. Proceedings of the European Workshop on Mechanical Plaque Control*, London, 1998, Quintessenz Verlag.

Mariotti A, Burrell KH: Mouthrinses and dentifrices. In Ciancio SG, editor: *ADA/PDR guide to dental therapeutics*, ed 4, Chicago, 2006, ADA Publishing.

Rölla G, Kjaerheim V, Waaler SM: The role of antiseptics in primary prevention. In Lang NP, Karring T, Lindhe J, editors: *Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology*, London, 1997, Quintessenz Verlag.

Wennström JL: Rinsing, irrigation and sustained local delivery. In Lang NP, Karring T, Lindhe J, editors: *Proceedings of the 2nd European Workshop on Periodontology*, London, 1997, Quintessenz Verlag.

CAPÍTULO 46

Antissépticos e Desinfetantes

JOHN A. MOLINARI

A importância histórica para os procedimentos rotineiros de controle das infecções por investigações epidemiológicas e outras evidências científicas não foi assinalada nas décadas de 1970 e 1980. Era estimado que um consultório que tratasse de 20 pacientes por dia encontraria um portador ativo do vírus da hepatite B (HBV) a cada sete dias.[9] Essa descoberta, somada ao fato de que todas as infecções virais, incluindo esta causada pelo HBV, vírus da hepatite C (HCV), vírus da imunodeficiência humana (HIV), podem ser processos infecciosos ativos antes do aparecimento de seus sinais e sintomas típicos, traz a possibilidade de se estar tratando um paciente já portador de algum processo infeccioso. Se cada paciente não for tratado como potencialmente infeccioso, isto é, com "*precauções padronizadas*", tanto o profissional de saúde como todos os pacientes estarão desnecessariamente sujeitos a um maior risco de infecção.[5,7]

Os objetivos gerais dos programas de controle de infecção são: (1) reduzir as quantidades de microrganismos patogênicos para níveis em que os mecanismos de defesa habituais dos pacientes possam impedir a infecção; (2) quebrar o ciclo de infecção e eliminar a contaminação cruzada; (3) tratar todos os pacientes e instrumentos como possíveis transmissores de doença infecciosa; e (4) proteger pacientes e profissionais de saúde da infecção e de suas consequências.[7,15] Esses objetivos serão alcançados com o uso correto de técnicas de barreira (luvas, máscara, roupão, proteção ocular, tampas de borracha) combinadas com protocolos de esterilização, desinfecção e protocolos de antissepsia apropriados).

É importante, ao início do processo, compreender as diferenças entre os termos *esterilização*, *desinfecção* e *antissepsia*.[8,28] A esterilização é o objetivo final de qualquer protocolo e controle de infecção, uma vez que indica a morte de todas as formas de microrganismos. Para erradicar com eficácia os vírus e endosporos bacterianos resistentes, é necessária a aplicação de temperaturas elevadas ou substâncias químicas por tempo adequado. Os meios mais utilizados para atingir esse objetivo no consultório dentário são o calor seco, o vapor e as unidades de esterilização de vapor químico. Na medicina e na indústria, outras formas de esterilização são o óxido de etileno e os gases de formaldeído, as radiações ultravioleta e gama, bem como filtração. A *desinfecção* é a aplicação de substâncias químicas para destruir a maioria dos patógenos presentes em superfícies inanimadas. Enquanto algumas substâncias químicas empregadas para desinfecção são capazes de produzir esterilização com tempo suficiente de exposição, seu uso para esterilização não é incentivado em função do número de fatores que podem resultar em falha desta aplicação. A *antissepsia* refere-se ao uso de substâncias químicas para destruir a maioria dos microrganismos patogênicos em superfícies animadas. A diferença entre desinfecção e antissepsia pode parecer pequena, porém está na origem de amplas divergências nos produtos empregados e na regulamentação destes produtos. Os desinfetantes encontram-se, nos Estados Unidos, sob regulamentação da Environmental Protection Agency (EPA) e, portanto, estão sujeitos às regras desse órgão para a demonstração de eficácia e uso no trabalho. Como se destinam à aplicação em tecidos vivos, os antissépticos encontram-se, nos Estados Unidos, sob o controle da Food and Drug Administration (FDA) no que concerne à sua eficácia e ao seu uso clínico.

Muitas áreas superficiais de tratamento podem ser contaminadas com saliva, sangue e outras substâncias potencialmente infectantes durante os procedimentos habituais. O uso rotineiro de desinfetantes químicos e materiais descartáveis tornou-se historicamente mais adequado em certas situações, porque não é possível, nem necessário, esterilizar todos as superfícies ou artigos contaminados. Esta tendência é especialmente aplicada em Odontologia, pois muitos instrumentos e superfícies ambientais são contaminados com saliva e sangue durante os procedimentos de rotina.[8,9] Microrganismos contaminados nesses fluidos incluem estafilococos, estreptococos, *Mycobacterium tuberculosis*, citomegalovírus, vírus herpes simples (HSV), HBV, HCV, HIV, além de vários vírus do trato respiratório superior, como o da *influenza* A e o rinovírus. Superfícies ambientais em particular, não se prestam à esterilização e devem ser limpas e desinfectadas ou recobertas com barreiras descartáveis.[5,7,11]

Antes de escolhermos o desinfetante de superfície ambiente, os produtos considerados devem ser comparados com critérios adequados para o desinfetante ideal. Esses critérios são os seguintes: o desinfetante deve ter a capacidade de destruir a forma vegetativa de todos os microrganismos patogênicos. O agente químico deve ser capaz de manter-se ativo na presença de matéria orgânica (sangue, saliva, escarro etc.). Deve ser de baixo custo e inodoro, eficaz em temperatura ambiente, atóxico para os seres humanos, não corrosivo, ser ativo em curto tempo de exposição. Por causa das inúmeras semelhanças na composição química e no metabolismo entre os seres humanos e microrganismos, é improvável alcançar o ideal. Na prática, a utilização correta dos desinfetantes químicos disponíveis reduz o número de microrganismos patogênicos presentes em superfícies para níveis que permitirão a prevenção de infecções pelos mecanismos de defesa naturais de um indivíduo sadio.

O antisséptico ideal deve ter propriedades semelhantes àquelas do desinfetante ideal. Entretanto, a toxicidade seletiva (toxicidade para os microrganismos, mas não para as células humanas) é de suma importância para os antissépticos. O grau de seletividade para os agentes antissépticos pode variar, dependendo dos tecidos com os quais entram em contato. Um antisséptico destinado para a lavagem das mãos pode ser menos seletivo do que um antisséptico utilizado como colutório oral, visto que o epitélio altamente queratinizado da pele proporciona maior grau de proteção contra o antisséptico do que o epitélio oral.

Os vários antissépticos e desinfetantes podem ser classificados de acordo com o seu mecanismo de ação: agentes que desnaturam

as proteínas; agentes que causam a ruptura osmótica da célula; e agentes que interferem em processos metabólicos específicos. Os agentes que causam a desnaturação das proteínas ou ruptura osmótica tendem a eliminar os microrganismos. A interferência em processos metabólicos específicos costuma afetar o crescimento e a reprodução celular sem destruir a célula.

A Tabela 46-1 relaciona as várias classes de substâncias químicas utilizadas como desinfetantes ou antissépticos com sua eficácia contra diversos microrganismos representativos. Os aldeídos e certas substâncias à base de halogênio e oxidantes possuem a maior faixa de eficácia e também tendem a ser mais tóxicos para os tecidos humanos. Em consequência, seu uso limita-se principalmente à desinfecção. As outras classes químicas consistem em agentes antimicrobianos menos eficazes, mas também menos prejudiciais aos tecidos humanos, sendo, portanto, utilizadas tanto como desinfetantes quanto como antissépticos. Algumas características diferenciais dos desinfetantes/antissépticos estão listadas na Tabela 46-2, e seus principais usos clínicos são observados na Tabela 46-3.

HALOGÊNIOS E SUBSTÂNCIAS LIBERADORAS DE HALOGÊNIOS

Os halogênios e as substâncias liberadoras de halogênios constituem alguns dos mais eficazes agentes antimicrobianos utilizados para desinfecção e antissepsia. Seu principal modo de ação parece depender da reação covalente do halogênio com sistemas enzimáticos.[10] Apesar dos numerosos anos de pesquisa e uso, seu exato mecanismo de ação permanece desconhecido, embora as reações com sulfidrilas e dissulfetos nas proteínas pareçam constituir os locais mais prováveis de ação. O cloro e o iodo são considerados os halogênios mais eficazes.

Cloretos

Os sais (sódio, cálcio e lítio) de hipoclorito, na forma de soda clorada, são utilizados desde meados de 1800 como fonte de cloro para desinfecção e como antissépticos. Em função da natureza irritante de produtos como hipoclorito de sódio, sua principal utilidade tem sido como desinfetante. Este halogênio funciona, principalmente, como antimicrobiano sob a forma de ácido hipocloroso, que é rapidamente convertido em água. O cloro elementar é potente bactericida e destrói a maioria das bactérias em 15 a 30 segundos, nas concentrações de 0,10 a 0,25 ppm.[10] A presença da base ajuda a estabilizar o hipoclorito de sódio, que deve ser inicialmente convertido em ácido hipocloroso, antes de liberar o cloro. As diluições úteis para a desinfecção de superfícies variam de 1:10 a 1:100 partes em água, com tempo de exposição de 10 a 30 minutos.[5] O desinfetante de superfície hipoclorito de sódio apresenta espectro antimicrobiano amplo e eficaz e remonta à década de 1970, quando a diluição de 1:10 de lixívia na água mostrou-se eficaz contra o HBV nos hospitais.

TABELA **46-1**

Atividade Antimicrobiana de Diferentes Classes de Desinfetantes e Antissépticos

CLASSE OU AGENTE	BACTÉRIAS GRAM-POSITIVAS	BACTÉRIAS GRAM-NEGATIVAS	ESPOROS BACTERIANOS	BACILOS DA TUBERCULOSE	VÍRUS		FUNGOS
					HBV	HIV	
Halogênios	+	+	±	±	+	+	+
Aldeídos	+	+	+	+	+	+	+
Fenóis	+	+	–	+	–	+	+
Álcoois	+	+	–	+	±	+	±
Clorexidina	+	+	–	–	–	+	±
Agentes ativos na superfície							
Aniônicos	+	–	–	–	–		–
Catiônicos	+	±	–	–	–		+
Agentes oxidantes	+	+	+	+	+	+	+
Metais pesados	+	±	–	–	±		+

HBV, vírus da hepatite B; *HIV,* vírus da imunodeficiência humano.

TABELA **46-2**

Características dos Desinfetantes Químicos Comuns

AGENTE	ATIVIDADE	DESVANTAGENS
Dióxido de cloro	Rápida atividade de desinfecção; pode ser utilizado para esterilização com seis horas de exposição	Corrosivo; redução acentuada de sua atividade na presença de restos proteicos e orgânicos; requer boa ventilação
Fenóis	Atividade antimicrobiana de amplo espectro; eficazes na presença de detergentes	Podem degradar plásticos; irritantes para a pele e os olhos; inativados pela água-dura e detritos orgânicos
Glutaraldeído	Como preparação de imersão a 2% a 3,2%, possui atividade antimicrobiana de amplo espectro; esporicida depois de 10 h de contato; vida útil longa	Muito irritante para pele e mucosas; alergênico com exposições repetidas
Hipoclorito	Ação rápida, bactericida de amplo espectro, esporicida, desinfetante virucida	Irritante para pele; corrosivo; pode degradar alguns plásticos
Iodóforos	Ação rápida, desinfetante bactericida de amplo espectro; a atividade antimicrobiana residual permanece sobre a superfície após secagem	Corrosivos para alguns metais; podem colorir algumas superfícies; inativados pela água-dura

TABELA **46-3**

Uso de Diferentes Desinfetantes e Antissépticos

AGENTE	FORMULAÇÃO (PESO/VOLUME)	USO
Álcool	70%	Solvente e adjuvante para outros agentes; prevenção de úlceras de decúbito
Paraclorofenol	Variável	Desbridamento de canal
Fenol	0,5-1,4%	Alívio da dor de garganta
Eugenol	Variável	Alívio da dor pulpar
Guaiacol	Variável	Alívio da dor pulpar
Hipoclorito de sódio	Solução a 5%	Desbridamento de canal da raiz
Solução de iodo	Iodo a 8-9%	Solução de revelação da placa
Povidona-iodo	Solução com iodo disponível a 1%	Solução de revelação de placa
Formaldeído	4% (formalina a 10%)	Fixador para amostras de tecido de biópsia
Peróxido de hidrogênio	3%	Limpeza das feridas
	30%	Clareamento dos dentes

As desvantagens das soluções alvejantes incluem a sua tendência a corroer metais, odor considerado agressivo por muitas pessoas e a necessidade de preparo diário da solução diluída de desinfetante. Os desinfetantesde hipoclorito diluídos comercializados atualmente são mais estáveis e permanecem ativos por mais tempo que as soluções anteriores. Embora sejam destruídos durante a desinfecção, os bacilos da tuberculose parecem ser levemente resistentes ao hipoclorito em comparação com outros patógenos comuns.[25]

Iodo e Iodóforos

As substâncias iodadas possuem longa história de uso como antissépticos e desinfetantes. O iodo é relativamente atóxico e não corrosivo; sua atividade não é inibida pela presença de compostos orgânicos; além disso, possui amplo espectro de atividade. Por conseguinte, o iodo é um agente antimicrobiano quase ideal. Originalmente utilizado na forma de iodo elementar (com adição de iodeto de potássio ou iodeto de sódio para aumento da solubilidade) em soluções aquosas ou em tinturas (soluções de álcool), o iodo apresenta a desvantagem de colorir a pele e outros materiais, ter odor forte e ser doloroso em feridas abertas.

O desenvolvimento de iodóforos – iodo ou tri-iodeto complexado com polímeros naturais, como polivinil pirrolidona ou poliéter glicóis – levou à ampla aceitação do iodo como desinfetante. Uma das razões para esta aplicação é a sua capacidade adicional como surfactantes, permitindo que sejam utilizados como excelentes produtos de limpeza. Os iodóforos têm pouco ou nenhum odor, aumentam a solubilidade do iodo, reduzem a coloração das superfícies e proporcionam um reservatório para liberação prolongada. A concentração de iodo molecular livre, o agente antimicrobiano ativo, é menor em preparações de iodóforos, em comparação com as soluções aquosas com a mesma concentração total de iodo. Esta desvantagem é compensada pela liberação do iodo do complexo polimérico na forma do iodo livre que reage com o micro-organismo. Quando empregados com a técnica de vaporização-limpeza-vaporização, os iodóforos são agentes de limpeza eficientes e desinfetantes de superfície eficazes.[8,28]

Iodóforos também são amplamente aceitos como antissépticos para higiene das mãos. A combinação de iodo com moléculas portadoras solúveis em água oferece vantagens exclusivas para a limpeza das mãos, de rotina e lavagem cirúrgica, prolongando a liberação do halogênio para os tecidos epiteliais e reduzindo a irritação da pele resultante de processos de lavagens frequentes. O iodo ativo que é liberado a partir da superfície também aumenta a permeabilidade do tecido e tem efeito residual antimicrobiano.

A combinação de cloreto de sódio com brometo de sódio foi introduzida nos últimos anos e aprovada como sendo eficaz, de amplo espectro e desinfetante de superfície para o agente da tuberculose. Os ingredientes ativos são preparados separadamente em forma de comprimidos (um contendo cloreto de sódio, e o outro brometo de sódio). Quando os comprimidos são dissolvidos em água, a solução resultante fornece amplo espectro de efeito antimicrobiano e é compatível com a maioria das superfícies dos equipamentos odontológicos.

ALDEÍDOS

O glutaraldeído (1,5-pentanodial) foi inicialmente empregado como agente antimicrobiano, no início da década de 1960. Desde então, tem sido muito utilizado na Odontologia e Medicina como desinfetante de imersão.[29] A ação antimicrobiana parece resultar da ligação cruzada de proteínas microbianas. O glutaraldeído não é afetado significativamente pela presença de material orgânico.[16] Deve-se ter cautela no uso do glutaraldeído, visto que a exposição repetida da pele e mucosas pode causar sensibilização, irritação e lesão. Foram registrados pelos menos 10 casos de asma ocupacional em decorrência do uso de glutaraldeído, reforçando a importância de utilizá-lo apenas em áreas bem ventiladas e nunca aplicá-lo como desinfetante de superfície.[11]

Comercializado como solução aquosa ácida ou alcalina a 3,2%, o glutaraldeído retém sua atividade contra os bacilos da tuberculose, esporos, vírus e fungos, quando armazenado por período de até 30 dias após sua ativação. A ativação ocorre pela alcalinização da solução de glutaraldeído. A alcalinização também reduz a estabilidade da solução. O tempo de reutilização de uma solução de glutaraldeído (*i.e.*, o tempo durante o qual a solução permanece eficaz, quando adicionada a instrumentos infectados, diluição e evaporação) pode ser consideravelmente inferior a 30 dias.[23]

O uso do glutaraldeído na Odontologia como "esterilizante frio" diminuiu consideravelmente nos últimos anos. O mais recente *CDC Guidelines for Infection Control in Health-Care Settings – 2003* desencoraja os itens semicríticos de processamento sensível ao utilizar esterilizações químicas.[7] Na melhor das hipóteses, seu uso deve ser limitado a poucos instrumentos e pequenos objetos que devem ser esterilizados, mas que não podem suportar o extremo calor necessário pelos métodos de esterilização disponíveis no consultório dentário. Este uso requer imersão prolongada, de 6 a 10 horas, na solução, após limpeza inicial para remover resíduos sólidos, e enxaguamento final abundante com água esterilizada para eliminar todo o glutaraldeído do material esterilizado.

FENÓIS E SUBSTÂNCIAS RELACIONADAS

Lister introduziu o fenol simples (ácido carbólico), como desinfetante e antisséptico cirúrgico em hospitais, em meados da década de 1850, mas sua natureza irritante e tóxica levou à sua substituição por vários substitutos fenólicos. Esses substitutos têm aumentado o efeito antimicrobiano do fenol, sem aumentar significativamente sua toxicidade para os seres humanos. As últimas gerações de compostos fenólicos também se mostraram eficazes como antissépticos e desinfetantes para a limpeza das mãos.

Há histórico importante de ocorrência de efeito anestésico local por agentes fenólicos, tornando-os antissépticos particularmente úteis quando a dor está associada à infecção. Em geral, os fenóis têm a vantagem de manter sua eficácia antimicrobiana na presença de material orgânico, o que os torna úteis quando a remoção completa do tecido e detritos é impossível ou difícil. Cresol, o ingrediente ativo em desinfetantes de alcatrão de hulha, é a mistura dos três isômeros de metilfenol. É um antimicribiano 3 a 10 vezes mais potente que o fenol, mas apresenta quase a mesma toxicidade. Misturas de cresol com detergentes formados pela saponificação de diversos óleos vegetais têm sido utilizadas como desinfetantes de superfície desde o início de 1900.[14] A

formulação original da propriedade do Lysol era a mistura de 50% de cresol em óleos vegetais saponificados.

O eugenol (2-metóxi-4-alilfenol) e o guaiacol (0-metoxifenol) possuem atividade antimicrobiana fraca, porém são úteis em função de suas propriedades analgésicas.[4] O eugenol é um ingrediente comum em várias pastas sedativas usadas em Odontologia, sendo o componente fenólico ativo no óleo de cravo. O contato prolongado do eugenol com tecidos, como, por exemplo, quando fechado na preparação de canal, pode resultar em grave lesão tecidual sem dor, por causa das propriedades analgésicas do agente.[4] Por causa da potencial sensibilidade alérgica decorrente da exposição contínua, o eugenol tem sido menos utilizado na Odontologia.

Os bisfenóis incluem numerosos compostos fenólicos, que têm como principal uso a antissepsia das mãos. Eles incluem o hexaclorofeno, o gluconato de clorexidina, e o paraclorometaxilenol. Esta classe de agentes, especialmente o hexaclorofeno (2,2´-metileno-bis [3,4,6-triclorofenol), provou ser eficaz antimicrobiano algumas décadas atrás, quando usado com detergentes. O hexaclorofeno acumula-se na pele com o uso repetido, atingindo nível máximo em três a quatro dias, quando a contagem de bactérias próprias da pele sofre redução de 95% a 99%. Mostrou-se mais eficaz contra os microrganismos Gram-positivos, que constituem os principais patógenos encontrados na pele, e continuam sendo também os principais patógenos potenciais de infecções cruzadas. Em função de sua eficácia, o hexaclorofeno tornou-se o componente mais utilizado em sabões cirúrgicos. Os sabões contendo mais de 0,1% de hexaclorofeno, disponíveis sem prescrição médica durante muitos anos, foram proibidos pela FDA na década de 1970, em razão da preocupação quanto à sua absorção cutânea e toxicidade neural.[17]

O antisséptico gluconato de clorexidina (GCH) (Cap. 45) está entre os mais utilizados e eficazes derivados fenólicos para higiene das mãos. Ele é a bis-biguanida catiônica, cuja atividade antimicrobianas deriva da sua fixação em membranas citoplasmáticas microbiana, com consequente interrupção da função da membrana. Após a precipitação do conteúdo intracelular, acaba por levar à morte celular.[6] Muitas preparações diferentes de GCH aquosa estão disponíveis. Embora os antissépticos ou detergentes contendo 0,5% a 0,75% de GCH mostrem maior efeito antimicrobiano que o sabão comum (detergente aniônico), a maioria das instalações de profissionais de saúde utiliza GCH contendo produtos de uso mais eficazes, com 2% a 4% de concentração da GCH.[20,21]

Como se vê na Tabela 46-1, o espectro antimicrobiano da GCH é máximo para bactérias gram-positivas, com menor atividade em bactérias gram-negativas e fungos. A única atividade mínima, na melhor das hipóteses, é observada contra a *M. tuberculosis*. A eficácia antivirótica da GCH é significativamente melhor contra vírus envelopados, como HSV, HIV e gripe, em comparação com os vírus não envelopados (rotavírus, adenovírus e enterovírus). Apesar desta constatação, a clorexidina tem-se mostrado agente viricida efetivo, como demonstrado em atividade *in vitro* contra HSV, citomegalovírus, vírus *influenza*, vírus *parainfluenza*, hepatite B, em exposição de 30 segundos. Apesar de exercer efeito antisséptico para as mãos, o GCH exerce seus efeitos antimicrobianos mais lentamente do que as formulações à base de álcool; o GCH tem uma grande vantagem funcional porque permanece eficaz na presença de sangue. O GCH e os antissépticos alcoólicos também foram incluídos nas mesmas preparações de higiene das mãos, e mostraram-se eficazes, em virtude da constatação de que 0,5% a 1% de GCH adicionado ao álcool pode aumentar drasticamente a atividade residual de produtos que contenham somente álcool. De grande importância para esta classe de substâncias químicas é o fato de que o antisséptico para mãos com GHC mostra persistência notável por acumular-se em tecidos epiteliais durante ao decurso de múltiplas lavagens das mãos ao longo do dia. Esta propriedade é chamada de *substantividade* e é o resultado da forma química ativa que se acumula no epitélio, deixando efeito antimicrobiano residual após cada lavagem.

Na Europa, as soluções a 0,2% de clorexidina têm sido utilizadas como enxagues bucais desde 1970.[13] A eficácia da clorexidina em bochechos orais resulta principalmente de sua substantividade. A natureza catiônica da clorexidina permite que ela se ligue a tecidos duros e moles da cavidade oral, sendo liberada ao longo do tempo para fornecer o efeito bacteriostático contínuo. Usadas duas vezes ao dia, estas soluções têm-se mostrado eficazes na redução da formação da placa e da gengivite.[1,3,22] Os principais efeitos colaterais incluem manchas nos dentes, aumento da formação de cálculo e alteração do paladar.

Paraclorometaxilenol (PCMX), também denominado *cloroxilenol*, é um composto fenólico halogênio-substituído que encontrou uso difundido como antisséptico. Sua atividade contra bactérias suscetíveis ocorre pela ruptura da parede da célula microbiana e inativação enzimática. O PCMX é mais ativo que a clorexidina como antisséptico de amplo espectro, pois é mais eficaz contra bactérias gram-positivas, é menos ativo contra microrganismos gram-negativos e tem alguns efeitos antifúngicos. De especial importância, em contextos de cuidados de saúde, é a capacidade do PCMX para destruir a espécie *Pseudomonas*. Por sua capacidade de penetrar superfícies epiteliais, o PCMX tem demonstrado ser uma alternativa eficaz ao gluconato de clorexidina em muitas preparações para lavagem das mãos, com pouco potencial relacionado com a sensibilização alérgica.[21]

A triclosana (2,4,4`-tricloro-2`-hidroxidifenil éter) foi utilizada em sabões antimicrobianos, na forma de solução de 0,2 a 2% e foi investigada em diversos colutórios e dentifrícios como agentes antiplaca.[19,22] O produto químico exerce sua ação antimicrobiana em vários sítios de células bacterianas. Atinge as funções da membrana citoplasmática e a síntese de RNA, ácidos graxos e proteínas, por meio da ligação com a proteína redutase transportadora. A triclosana é bacteriostática e fungistática, com espectro razoável de atividade antimicrobiana, com substantividade. Seu efeito é relativamente pouco tóxico em linhagens de *Pseudomonas aeruginosa*, o que diminui sua utilidade clínica, mas a sua substantividade epitelial tem permitido sua inclusão em muitos medicamentos para a limpeza das mãos, desodorantes e cremes dentais. Embora esta substância seja incluída em várias formulações comerciais, a triclosana é menos eficaz do que o GCH, iodóforos ou antissépticos à base de álcool no redução da contagem bacteriana das mãos após 1 minuto de lavagem das mesmas. A eficácia antimicrobiana também pode ser afetada por alterações no pH e pela presença de surfactantes e emolientes no tecido epitelial. Além de sua atividade antimicrobiana, a triclosana parece ter efeito anti-inflamatório direto, o qual pode resultar da inibição de parte da cascata da histamina.[18]

Como mencionado no início desta seção, o ácido carbólico foi o primeiro antimicrobiano que teve amplo uso em hospitais como antisséptico e desinfetante. Além das gerações posteriores de compostos fenólicos discutidas anteriormente, vários outros compostos fenólicos têm encontrado uso amplo como desinfetantes sobre superfícies.[14] A introdução e subsequente amplo uso de desinfetantes fenólicos para superfícies, que são misturas sintéticas de dois ou três compostos fenólicos, tem levado à viabilidade comercial de inúmeros produtos similares. Os fenóis são escolhidos para atuar de forma sinérgica, conduzindo a um produto que é desinfetante mais eficaz do que na concentração comparável de seus componentes individuais. Além disso, muitas misturas sintéticas são diluídas em água antes do uso, o que aumenta a sua eficácia com relação aos produtos de limpeza álcool fenol-base.[24] Exemplo comum é a combinação de o-fenilfenol e o-benzil-p-clorofenol. Estes antimicrobianos bactericidas atuam como venenos citoplasmáticos, penetrando e rompendo as paredes celulares, que provoca a desnaturação de proteínas intracelulares da célula microbiana. Estes compostos fenólicos são capazes de penetrar nas células microbianas mais intensamente do que muitos outros agentes químicos antimicrobianos, que podem causar danos locais aos tecidos quando se acumulam sobre a pele intacta. Por causa deste problema potencial de toxicidade, a maioria dos derivados de fenólicos é utilizada principalmente como desinfetante, com exceção dos bisfenóis.[14]

ÁLCOOIS

Os álcoois (Cap. 43), em particular o etanol e o isopropanol, têm sido empregados, durante muitos anos, como agentes antimicro-

bianos e como transportadores para outros antimicrobianos insolúveis em água, como o iodo e fenóis. Incluímos aqui somente um breve comentário; o leitor deve direcionar-se para o Capítulo 43 para uma maior discussão sobre os álcoois como antimicrobianos. Em função de seu baixo custo, evaporação rápida e ausência de resíduo, mostram-se úteis para a desinfecção de objetos inanimados. Entretanto, sua capacidade de desnaturar e precipitar as proteínas diminui acentuadamente sua eficácia antimicrobiana na presença de carga biológica (sangue e saliva), além de possuírem efeito deletério sobre as superfícies dos equipamentos odontológicos, como as coberturas de couro das cadeiras dentárias e itens plásticos. As proteínas precipitadas recobrem os microrganismos, protegendo-os da exposição destrutiva direta dos álcoois. A ineficácia dos álcoois contra muitos esporos bacterianos, vírus e fungos reduz ainda mais sua utilidade como desinfetantes para superfície ou instrumentos.

O uso dos álcoois como antissépticos tópicos, além de desinfecção também tem sido documentado há mais de 100 anos. O uso de isopropanol, etanol ou *n*-propanol, em combinação com outros antimicrobianos, como o gluconato de clorexidina, iodo ou compostos quaternários do amônio, pode efetivamente reduzir a concentração de bactérias nas mãos.[2,21] Sua rápida atividade antimicrobiana de amplo espectro em bactérias gram-positivas e gram-negativas, bacilos da tuberculose e grande variedade de vírus aumenta pelo fato de o ressurgimento dessas bactérias nas mãos lavadas ocorrer lentamente. Nos últimos anos, um número crescente de estudos tem investigado o uso clínico de desinfetantes desidratados, na forma de gel, à base de álcool. Estes produtos foram desenvolvidos, em parte, para superar as durações maiores de tempo necessárias com o uso de água e sabão nos procedimentos de lavagem das mãos e a falta de aderência dos profissionais de saúde nesse procedimento observada nas unidades clínicas. As investigações dessas formulações em ambientes médicos têm mostrado que elas são alternativas eficazes para a lavagem das mãos com água e sabão ou sabão antimicrobiano e água, juntamente com a melhoria da aderência dos profissionais de saúde.[12,26,27]

AGENTES ATIVOS DE SUPERFÍCIE

Os agentes ativos de superfície são substâncias que produzem efeito detergente em virtude de sua capacidade de interagir de forma não covalente com proteínas e lipídeos da membrana. Os agentes aniônicos, como os sabões comuns e os detergentes de fosfato de dodecilsulfato, parecem ser particularmente eficazes pela sua capacidade de limpeza e emulsificação. Os agentes que possuem atividade antimicrobiana específica são quase somente eficazes contra as bactérias gram-positivas.

Os agentes catiônicos, exemplificados pelos compostos de amônio quaternário (p. ex., cloreto de benzalcônio), foram utilizados, durante muitos anos, como soluções de esterilização a frio. A sua descrição como soluções esterilizantes constituiu grave erro de nomenclatura, uma vez que são totalmente ineficazes contra esporos bacterianos, bacilos da tuberculose, muitas bactérias gram-negativas, fungos e vírus. A carga biológica, a água-dura e o tempo reduzem a eficácia dessas soluções até mesmo contra bactérias gram-positivas.[8,11] Em consequência dessas limitações, o Council on Dental Therapeutics of the American Dental Association (ADA) eliminou essas substâncias em 1978, como desinfetantes da ADA's Accepted Product List. As preparações que contêm compostos de amônio quaternário, bons agentes de limpezas, ainda são comercializadas em virtude desta propriedade. O cloreto de cetilpiridínio, o cloreto de benzetônio e agentes catiônicos similares são usados em colutórios (Cap. 45) e medicações para lesões da garganta.

AGENTES OXIDANTES

O peróxido de hidrogênio é o mais comum dos agentes oxidantes utilizados como antissépticos na Odontologia. Acredita-se que os radicais hidroxílicos liberados durante a decomposição da molécula original sejam os principais responsáveis pelo efeito microbicida. As concentrações potencialmente úteis para a antissepsia (p. ex., 3%) são ativas contra as bactérias vegetativas, enquanto as concentrações mais elevadas (iguais ou maiores que 6%) são esporicidas. Estes agentes são também descritos como agentes de oxigenação, uma vez que liberam oxigênio molecular. Por muitos anos, o peróxido de hidrogênio tem sido comercializado somente como antisséptico, apesar de, em adição a essa atividade antimicrobiana, atuar também como agente debridador eficiente no tratamento de feridas dos tecidos moles e nas infecções. O peróxido de hidrogênio libera elevadas concentrações de radicais hidroxílicos nos tecidos e nos alvos microbianos, com efeitos adversos sobre a membrana lipídica das bactérias, seu DNA, além de outros componentes celulares. Mais recentemente, os desinfetantes de superfície ambiente peróxido-hidrogenados foram disponibilizados como possuindo atividade contra os bacilos da tuberculose.

Em combinação com o bicarbonato de sódio, o peróxido de hidrogênio foi recomendado para uso contra as bactérias anaeróbicas que prevalecem nas patologias periodontais. A base deste uso foi a pressuposição de que o oxigênio liberado pelo peróxido é tóxico para as bactérias anaeróbicas. Isto não é verdade; a onipresença de enzimas peroxidases nos tecidos e líquidos periodontais rapidamente destrói qualquer peróxido, resultando em pouca ou nenhuma toxicidade para os microrganismos presentes.

METAIS PESADOS

Os metais pesados, em particular os mercuriais e compostos da prata, possuem longa história como agentes antimicrobianos. Os mercuriais orgânicos ainda são utilizados em alguns países como fumigantes, mas foram substituídos por substâncias mais eficazes e menos tóxicas na Odontologia e Medicina. O nitrato de prata era muito usado na Odontologia para o tratamento de úlceras orais; entretanto, não é mais empregado, uma vez que retarda a cicatrização e altera a morfologia celular. Na Medicina, as gotas oftálmicas de nitrato de prata continuam sendo úteis na profilaxia da infecção gonocócica do recém-nascido.

O estanho, íon estanoso, constitui antimicrobiano eficaz. Como desinfetante, o íon estanoso é complexado com ânions orgânicos, formando triorganotinas. Esses compostos são utilizados principalmente em aplicações industriais e na agricultura. Na Odontologia, o fluoreto estanoso tornou-se novamente popular como fonte de fluoreto em dentifrícios, sobretudo aqueles comercializados pelo seu efeito sobre a saúde gengival. A capacidade do íon estanoso de inibir, tanto o crescimento bacteriano quanto a formação da placa, apoiou seu uso inicial em dentifrícios e na forma de fluoreto tópico. Posteriormente, problemas com sua estabilidade, sabor e pigmentação levaram à sua substituição pelo fluoreto de sódio e o monofluorofosfato como fonte de fluoreto nesses produtos.

USOS NA ODONTOLOGIA

Muitos antissépticos e desinfetantes comercialmente disponíveis continuam a desempenhar papel importante na realização de objetivos de controle de infecção. A equipe odontológica pode contribuir bastante para reduzir a presença de microrganismos patogênicos e, assim, aumentar acentuadamente o potencial de recuperação não complicada dos procedimentos odontológicos.Os protocolos eficazes de controle das infecções são as técnicas de lavagem completa das mãos com antissépticos apropriados, associadas a técnicas de barreiras apropriadas (luvas, máscaras, proteção para os olhos, tampas de borracha), coberturas descartáveis para superfícies, desinfecção de superfícies e equipamentos não esterilizáveis, bem como esterilização pelo calor de todo o equipamento compatível. Os desinfetantes representam importante instrumento no controle eficaz da infecção.

A variedade de antissépticos para uso doméstico no controle dos microrganismos orais, redução da placa e prevenção da gengivite cresceu nestes últimos anos. Novos pré-colutórios, dentifrícios e colutórios aparecem todos os dias contendo novas substâncias antissépticas e reformulações das antigas. Tais agentes e seus usos são avaliados no Capítulo 45.

ANTISSÉPTICOS E DESINFETANTES DE IMPORTÂNCIA

Nome Genérico

Halogênios e liberadores de halogênios
Derivados do cloro
Dióxido de cloro
Solução de hipoclorito
Derivados do iodo
Solução de iodo
Tintura de iodo
Gase iodada
Oxicloroseno
Povidone-iodo
Iodados

Aldeídos
Formaldeído
Glutaraldeído

Fenóis
Fenóis com 57% de etanol
Eugenol
Formocresol
Hexaclorofeno
Paraclorometaxilenol
Fenol
o-Fenilfenol e o-benzil-p-clorofenol
Fenilfenol 67-79% de etanol ou isopropanol
Triclosan

Álcoois
Etanol
Álcool Isopropílico

Álcoois e compostos do amônio quaternário
Lenço Asséptico

Biguanidas
Clorexidina

Agentes ativos de superfície (catiônicos)
Cloreto de benzalcônio
Cloreto de benzetônio
Brometo de cetildimetiletil amônio
Cloreto de cetilpiridinio
Brometo de cetiltrimetil amônio
Cloreto de metilbenzetônio

Compostos oxidantes
Peróxido de hidrogênio
Peróxido de carbamida (peróxido ureico)

Metais pesados
Mercuriais orgânicos
Merbromina
Nitromersol
Timerosal
Composto da prata
Nitrato de prata
Proteína argêntica

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams D, Addy M: Mouthrinses. *Adv Dent Res* 8:291-301, 1994.
2. Ali Y, Dolan MJ, Fendler EJ, et al: Alcohols. In Block SS, editor: *Disinfection, sterilization, and preservation*, ed 5, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.
3. al-Tannir MA, Goodman HS: A review of chlorhexidine and its use in special populations. *Spec Care Dent* 14:116-122, 1994.
4. Araki K, Suda H, Barbosa SV, et al: Reduced cytotoxicity of a root canal sealer through eugenol substitution. *J Endod* 19:554-557, 1993.
5. Centers for Disease Control and Prevention: Recommended infection-control practices for dentistry, 1993. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 42(RR-8):1-12, 1993.
6. Centers for Disease Control and Prevention: Guideline for hand hygiene in health-care settings: recommendations of the Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee and the HICPAAC/SHEA/APIC/IDSA Hand hygiene Task Force. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 51(RR-16):1-46, 2002.
7. Centers for Disease Control and Prevention: Guidelines for infection control in dental health-care settings—2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 52(RR-17):1-66, 2003.
8. Cottone JA, Terezhalmy GZ, Molinari JA: Practical infection control in dentistry, ed 2, Baltimore, 1996, Williams & Wilkins.
9. Crawford JJ: State-of-the-art: practical infection control in dentistry. *J Am Dent Assoc* 110:629-633, 1985.
10. Dychdala GR: Chlorine and chlorine compounds. In Block SS, editor: *Disinfection, sterilization, and preservation*, ed 5, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.
11. Favero MS, Bond WW: Chemical disinfection of medical and surgical materials. In Block SS, editor: *Disinfection, sterilization, and preservation*, ed 5, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.
12. Fendler EJ, Ali Y, Hammond BS, et al: The impact of alcohol hand sanitizer use on infection rates in an extended care facility. *Am J Infect Control* 30:226-233, 2002.
13. Gjermo P, Bonesvoll P, Rølla G: Relationship between plaque-inhibiting effect and retention of chlorhexidine in the human oral cavity. *Arch Oral Biol* 19:1031-1034, 1974.
14. Goddard PA, McCue KA: Phenolic compounds. In Block SS, editor: *Disinfection, sterilization, and preservation*, ed 5, Philadelphia, 2001, Lippincott Williams & Wilkins.
15. Infection control recommendations for the dental office and the dental laboratory. *J Am Dent Assoc* 127:672-680, 1996.
16. Jordan SL: The correct use of glutaraldehyde in the healthcare environment. *Gastroenterol Nurs* 18:143-145, 1995.
17. Kimbrough RD: Review of the toxicity of hexachlorophene, including its neurotoxicity. *J Clin Pharmacol* 13:439-444, 1973.
18. Kjaerheim V, Barkvoll P, Waaler SM, et al: Triclosan inhibits histamine-induced inflammation in human skin. *J Clin Periodontol* 22:423-426, 1995.
19. Kjaerheim V, Waaler SM, Kalvik A: Experiments with two-phase plaque-inhibiting mouthrinses. *Eur J Oral Sci* 103:179-181, 1995.
20. Larson EL: APIC guideline for handwashing and hand antisepsis in health care settings. *Am J Infect Control* 23:251-269, 1995.
21. Lowbury EJL, Lilly HA: Use of 4% chlorhexidine detergent solution (Hibiclens) and other methods of skin disinfection. *BMJ* 1:510-515, 1973.
22. Mandel ID: Antimicrobial mouthrinses: overview and update. *J Am Dent Assoc* 125(Suppl):2S-10S, 1994.
23. Mbithi JN, Springthorpe VS, Satar SA, et al: Bactericidal, virucidal, and mycobactericidal activities of reused alkaline glutaraldehyde in an endoscopy unit. *J Clin Microbiol* 31:2988-2995, 1993.
24. Molinari JA, Gleason MJ, Cottone JA, et al: Cleaning and disinfectant properties of dental surface disinfectants. *J Am Dent Assoc* 117:179-182, 1988.
25. Piskin B, Turkun M: Stability of various sodium hypochlorite solutions. *J Endod* 21:253-255, 1995.
26. Pittet D: Improving compliance with hand hygiene in hospitals. *Infect Cont Hosp Epidemiol* 21:381-386, 2002.
27. Pittet D, Hugonnet S, Harbarth S, et al: Effectiveness of a hospital-wide programme to improve compliance with hand hygiene. *Lancet* 356:1307-1312, 2000.
28. Rutala WA: APIC guideline for selection and use of disinfectants. *Am J Infect Control* 24:313-342, 1996.
29. Stonehill AA, Krop S, Borick PM: Buffered glutaraldehyde: a new chemical sterilizing solution. *Am J Hosp Pharm* 20:458-465, 1963.

Esta página foi intencionalmente deixada em branco

PARTE III

Assuntos Especiais em Farmacologia e Terapêutica

CAPÍTULO 47

*Uso de Analgésicos para Controle Eficaz da Dor**

PAUL J. DESJARDINS E ELLIOT V. HERSH

O medo da dor é uma razão significativa pela qual as pessoas evitam buscar tratamentos odontológicos. Não importa se o procedimento cirúrgico é bem-sucedido ou realizado de maneira eficiente, a maior parte desses procedimentos causa traumatismo nos tecidos e libera potentes mediadores de inflamação e dor. No passado, acreditava-se que a dor pós-operatória era inevitável e inofensiva. Hoje sabemos que a presença de dor após a cirurgia ou algum traumatismo possui consequências físicas e psicológicas negativas. A dor aguda está associada, na maioria das vezes, à ansiedade reativa e a aumento na atividade do sistema nervoso simpático, resultando em taquicardia, hipertensão, diaforese, midríase e palidez. O paciente com dor dentária ou mandibular intensa pode evitar comer e beber e, consequentemente, ficar mal nutrido e desidratado. Dor intensa no peito, no abdome ou nas costas pode levar à respiração superficial e supressão da tosse na tentativa de "imobilizar" o local lesado, seguido por retenção de secreções pulmonares e pneumonia.[19,37] A presença da dor também pode atrasar o retorno das funções gástrica e intestinal normais nos pacientes no pós-operatório.[41] Se tratada de maneira agressiva, a dor pode ser evitada ou controlada na maioria dos casos.*

O tratamento inadequado da dor é um grande problema médico. Várias pesquisas clínicas indicam que a dor pós-operatória é, na maioria dos casos, tratada de maneira incorreta, com medicamentos inadequados, fazendo com que os pacientes sofram sem necessidade.[14,31] Reconhecer a inadequação generalizada do controle da dor e os efeitos prejudiciais da dor não tratada levou a esforços na correção de diversas disciplinas que lidavam com controle da dor sobre cuidados com a saúde. Esses esforços ganharam força em 1992, quando a Agency for Health Care Policy and Research, uma divisão do U.S. Public Health Service, publicou as *Clinical Practice Guideline for Acute Pain Management: Operative or Medical Procedures and Trauma* (Diretrizes Clínicas para o Controle da Dor Aguda: Procedimentos Médicos ou Operatórios e Traumatismo).[2] Essa diretriz representa os esforços de um grupo multidisciplinar de profissionais clínicos e pesquisadores especializados. Ela fornece orientações excelentes para o cuidado com pacientes com dor aguda e apresenta uma seção sobre controle da dor especificamente para a cirurgia odontológica.

CLASSIFICAÇÃO DA DOR

O tratamento bem-sucedido de casos de dor com analgésicos requer compreensão básica relevante de patofisiopatologia. Casos de dor podem ser divididos em duas categorias básicas – dor nociceptiva e neuropática – com base nas características fisiopatológicas subjacentes de cada caso. A dor nociceptiva é resultado da ativação mecânica, térmica ou química de receptores aferentes nociceptivos e pode ser classificada como sendo de origem somática ou visceral. A nocicepção somática envolve condições patológicas da pele, dos músculos, das fáscias e dos ossos, e é bem localizada. Alguns exemplos incluem a dor associada a lesões traumáticas e dor após o término de procedimentos cirúrgicos orais. Em ambas as condições, mediadores inflamatórios sensibilizam e ativam receptores nociceptivos, resultando em tradução do estímulo nocivo em sinais elétricos e bioquímicos, entre neurônios. Os sinais elétricos são conduzidos até o cérebro para interpretação. A dor nociceptiva visceral é localizada com mais dificuldade e pode estar relacionada com regiões somáticas superficiais, envolvendo condições patológicas em tecidos viscerais e profundos. Um exemplo é a angina resultante da isquemia miocárdica, que pode se refletir na mandíbula, no pescoço ou no braço.

Acredita-se que a dor neuropática seja resultado de atividade somatossensorial anômala no sistema nervoso periférico ou no sistema nervoso central (SNC) (Cap. 23). Ela é muitas vezes caracterizada por dores em disparos paroxísticos ou semelhante a choques elétricos, frequentemente com plano de fundo com sensações de queimação ou constricção. Exemplos de dor neuropática encontrados na região orofacial incluem nevralgia do trigêmeo, síndrome de ardência bucal e nevralgia pós-herpética. A dor orofacial de origem neuropática, em geral, requer teste diagnóstico e manuseio mais sofisticado; este tipo de cuidado está disponível com frequência em clínicas especializadas.

A dor também pode ser descrita como aguda ou crônica, baseando-se em suas características temporais, além de outras. A dor aguda muitas vezes possui causa conhecida, dano tecidual identificável, responde à terapia analgésica convencional, como anti-inflamatórios não esteroidais (AINE) e opioides, em geral diminui à medida que transcorre a cura e possui término previsível. A dor aguda está associada à ansiedade e às respostas fisiológicas de "luta ou fuga", como de aumento de frequência cardíaca, pressão sanguínea e frequência respiratória. Comparativamente, a dor crônica apresenta duração maior que 3 a 6 meses, e pacientes com esse tipo de dor, em geral, não manifestam o despertar fisiológico observado com a dor aguda porque o corpo adaptou-se ao estado de dor. Esses pacientes podem exibir, no entanto, depressão reativa e funções reduzidas. Muitas vezes, apesar de inúmeros testes diagnósticos, a área de onde a dor aparenta emanar parece normal ou adequadamente curada, mesmo que tenha havido uma lesão inicial. Os aspectos psicológicos da síndrome da dor crônica podem tornar-se tão entrelaçados com a apresentação da dor relatada pelo paciente que eles devem ser encarados de maneira mais adequada para aumentar a possibilidade de resultado bem-sucedido do tratamento.

*Os autores agradecem ao Dr. Warren Vallerand pelas contribuições feitas a este capítulo.

AVALIAÇÃO DA DOR

A avaliação adequada da dor e o controle da mesma dependem, em parte, do estabelecimento da comunicação eficaz entre o dentista e o paciente. Os pacientes devem ser informados que o alívio da dor é parte importante do cuidado com a sua saúde. A dor é fenômeno subjetivo, por isso aquele que está fornecendo os cuidados deve aceitar que o relato do paciente é o indicador mais preciso e confiável com relação à existência e intensidade da dor e qualquer sofrimento resultante disso.[2] Essa orientação está refletida na definição comumente aceita sobre a dor: "Dor é o que a pessoa que está experimentando afirma ser, e existirá sempre que essa pessoa disser que existe."[27] Ferramentas para mensuração do autorrelato, como escalas de classificação numérica ou de adjetivos, ou escalas análogas visuais, podem ajudar o paciente na quantificação e caracterização da dor (Fig. 47-1).

Essas ferramentas são confiáveis, válidas e fáceis para o paciente e o dentista ou assistente utilizarem. Elas podem ser apresentadas em diagrama ao paciente para que ele indique a classificação apropriada. Algumas ferramentas também podem ser usadas verbalmente, perguntando-se ao paciente e aguardando a resposta verbal (p. ex., "Em uma escala de 0 a 10, com 0 sendo dor nenhuma e 10 a pior dor possível, como você classificaria sua dor?"). Pacientes com dificuldade para se comunicar precisam de atenção especial. Este grupo inclui pacientes com a compreensão cognitiva prejudicada; pacientes com problemas psicológicos ou emocionais graves; crianças pequenas; idosos; e pacientes cuja língua, nível educacional ou histórico cultural é bem diferente daquele da equipe que está oferecendo o atendendimento.

A avaliação da dor do paciente é parte crucial da avaliação inicial para estimar exigências analgésicas. Para determinar a adequação do procedimento analgésico escolhido, o médico também deve avaliar a intensidade e o alívio da dor no ápice do efeito analgésico e em intervalos regulares após o início do tratamento analgésico.[9]

CONCEPÇÕES ERRADAS COM RELAÇÃO À DOR E AOS ANALGÉSICOS

Uma barreira significativa para o uso eficaz de analgésicos no controle da dor envolve várias concepções errôneas com relação à dor e à analgesia por parte dos pacientes e da equipe de saúde que presta o atendimento.

- *Erro 1: Pacientes com dor sempre apresentam sinais observáveis*. Embora muitos pacientes com dor aguda exibam evidências de ansiedade, sofrimento ou função diminuída, muitos não o fazem. Tais comportamentos claros de dor também podem não ser observados em todos os pacientes que tentam adaptar-se ou lidar com a dor persistente. Esperar que os pacientes demonstrem esses comportamentos de dor e decidir usar o material analgésico na manifestação desses comportamentos apenas serve para reforçar comportamentos de dor que podem interferir na recuperação. Para tratar a dor de forma eficaz, o dentista primeiramente deve crer na reclamação do paciente com relação à dor, independente da apresentação física do paciente.
- *Erro 2: Patologia óbvia, resultados de testes e tipos de cirurgia determinam a existência e a intensidade da dor*. Apesar de a capacidade em identificar um processo patológico subjacente à reclamação de dor feita pelo paciente ser elemento-chave para planejar e iniciar o tratamento definitivo, a não identificação da origem da dor do paciente não significa que ela não exista. Pacientes com dor neuropática crônica muitas vezes apresentam desafios diagnósticos. À medida que a tecnologia médica e diagnóstica progride, os dentistas tornam-se mais capazes de compreender os mecanismos por trás dos processos das doenças que podem ter sido não diagnosticados ou diagnosticados de forma incorreta no passado. Não ser capaz de identificar a origem orgânica da dor do paciente não significa que a dor não exista.
- *Erro 3: Pacientes devem aguardar o máximo possível antes de tomar medicamentos contra a dor, porque este período de abstinência os ensina a ter melhor tolerância à dor.* A dor que não é tratada muitas vezes aumenta em gravidade e deficiência. Sem tratamento, a informação sensorial de tecido lesionado chega aos neurônios da medula espinal e causa respostas subsequentes para serem mais bem toleradas. Os receptores de dor na periferia também ficam mais sensíveis após a lesão. Estudos mostram mudanças duradouras nas células inseridas no caminho da dor na medula espinal após breve estímulo doloroso.[7] Esses estudos fisiológicos confirmam impressões clínicas a longo prazo de que a dor estabelecida é mais difícil para ser suprimida.[2,7,15] A prevenção e o controle agressivo da

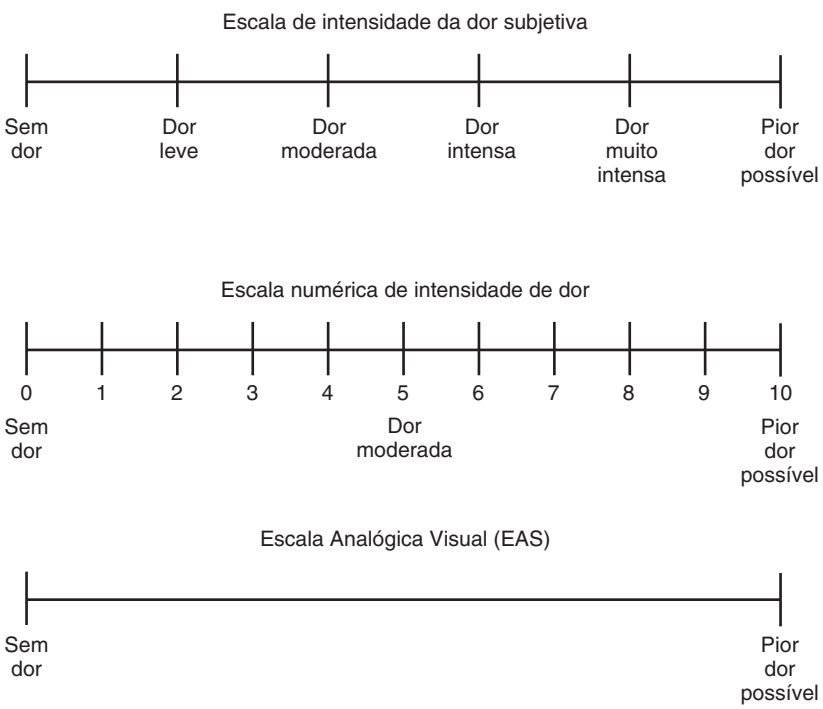


FIGURA **47-1** Escalas de intensidade de dor. Uma linha base de 10 cm é a recomendada para a escala analógica visual e para as outras escalas, se usadas para classificação gráfica (p. ex., mensuração linear de respostas dos pacientes).

dor que acontecem antes, durante e depois de um acontecimento doloroso, como a cirurgia dentária, podem trazer benefícios a curto e longo prazo. Os pacientes devem ser encorajados a usar analgésicos antes que a dor se torne mais grave e mais difícil de controlar.

ESCOLHA DO TRATAMENTO ANALGÉSICO

O controle farmacológico da dor pode ser direcionado a qualquer um dos três processos nociceptivos: (1) iniciação dos impulsos, (2) propagação dos impulsos e (3) percepção do estímulo doloroso. Acredita-se que os AINE atuem primeiramente no local de origem dos impulsos nociceptivos. Embora seja difícil separar os efeitos anti-inflamatórios dos efeitos analgésicos, fármacos não opioides, como salicilatos, outros AINE e os inibidores da cicloxigenase 2 (COX-2), trabalham predominantemente na periferia, prevenindo a síntese e a liberação de mediadores inflamatórios que produzem receptores nociceptivos para outros mediadores álgicos, como a bradicinina, e para forças físicas. Estudos mais recentes sugerem que os AINE também possuem efeitos centrais.[6,24] O acetaminofeno (paracetamol) já demonstrou ter propriedades analgésicas e antipiréticas, mas falta a ele efeitos anti-inflamatórios. O acetaminofeno (paracetamol) parece manifestar seus efeitos no SNC e na periferia.[1,28,39]

Anestésicos locais podem ser administrados de maneira tópica ou parenteral para bloquear a propagação de impulsos nervosos originários de estímulo nociceptivo periférico, para que eles não alcancem a medula espinal ou o cérebro. A administração de anestésicos locais de longa duração pode ser de grande valia no retardamento do início da dor após procedimentos cirúrgicos orais e na diminuição do nível geral de desconforto no período de recuperação imediato. O uso sistemático de anestésicos locais também possui utilidade no controle da dor crônica.

Os opioides diminuem a percepção da dor pelo SNC. Os analgésicos opioides atuam no SNC em receptores da medula espinal, medula rostroventral e substância cinza periaquedutal. Esses locais anatômicos são considerados importantes na percepção da dor (Cap. 20). Estudos laboratoriais também identificaram e caracterizaram receptores opioides em tecido periférico. Esta descoberta levou a estudos clínicos que identificaram opioides que contribuem para respostas antinociceptivas no sistema nervoso periférico.[22,29] Do mesmo modo, há pesquisa por fármacos que reduzam a incidência de efeitos adversos periféricos dos opioides, mais precisamente constipação, em pacientes que recebem este tipo de fármaco para vários tipos de dor.[4]

Seleção do Analgésico

Antes de iniciar o tratamento com analgésicos, o dentista deve escolher um fármaco específico, ou mais de um, cada qual com sua própria forma de administração, dose e frequência. Dada a variedade de analgésicos disponíveis, como podemos escolher o agente mais eficaz? É importante analisar cada situação e individualizar o regime analgésico de forma que ele seja o mais adequado à condição do paciente.

A causa da dor, sua gravidade e o histórico médico do paciente são as informações mais importantes na escolha do tratamento analgésico. Igualmente importante, e muitas vezes negligenciado, é o histórico recente e antigo de condições de dor e como elas foram tratadas. Um paciente que apresenta episódios de dor tratada com analgésicos está mais propenso a responder bem a uma nova situação do que um que não recebeu tal tratamento. Portanto, é adequado perguntar ao paciente qual analgésico foi melhor para ele no passado e qual ele prefere. Alguns dentistas podem sentir-se desconfortáveis com esse enfoque por parecer que permitem que o paciente dite o tratamento e isso pode gerar suspeita a respeito do comportamento de busca do fármaco. O paciente, contudo, deve ser considerado autoridade quando se trata da sua dor.[2] A menos que o fármaco seja inadequado, o julgamento e a preferência do paciente devem ser levados em consideração. Esta estratégia aumenta a probabilidade de obediência ao tratamento prescrito.

Considerando a escolha do analgésico, é possível estimar o grau de dor que pode ser antecipado após determinado procedimento com base na experiência clínica e pessoal do dentista e basear a escolha do analgésico nessa avaliação. A natureza empírica dessa abordagem deve sempre estar em mente. O alívio da dor inadequado pode indicar a necessidade de aumento na dosagem, administração mais frequente ou fármaco diferente. Uma concepção errada é a de que determinado estímulo irá produzir a mesma quantidade de dor em pacientes diferentes. Nenhum dado fundamenta essa suposição. A tolerância à dor e as exigências analgésicas variam amplamente entre os pacientes.

Anestésicos locais

Além de propiciar o controle da dor exigido para dar sequência à maioria das cirurgias dentárias ou dentoalveolares, os anestésicos locais também podem reduzir a dor após o tratamento. A administração pré-operatória de um agente anestésico de longa duração (p. ex., bupivacaína), como acréscimo ou substituição para um agente de curta duração (p. ex., lidocaína), pode atrasar o início da dor pós-procedimento, depois da cirurgia dentária. Mesmo sob anestesia geral, a administração de agentes anestésicos locais durante procedimentos cirúrgicos orais reduz significativamente a quantidade de medicamentos ingeridos para dor no pós-operatório.[15] Por causa da possibilidade de lesão autoinfligida e falta de dados clínicos relevantes, agentes de longa duração não são recomendados para crianças com menos de 12 anos. No caso de dor resultante de pulpite aguda, a benzocaína tópica a 20%, aplicada no alvéolo aberto e no tecido mole ao seu redor, parece propiciar alívio rápido e temporário à dor.[18]

Analgésicos não opioides

A categoria de analgésicos não opioides é composta por vários fármacos (p. ex., AINEs, inibidores da COX-2, acetaminofeno) que possuem mecanismo de ação semelhante e compartilham propriedades antipiréticas, anti-inflamatórias e analgésicas clinicamente importantes. Esses agentes diferem dos analgésicos opioides das seguintes maneiras: (1) há efeito absoluto para a analgesia; (2) não produzem dependência física ou tolerância; (3) são antipiréticos, o que, no contexto pós-cirúrgico, da cirurgia dentária, é desvantagem porque esta propriedade pode ofuscar algum sinal de infecção; e (4) eles possuem propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, com exceção do acetaminofeno (paracetamol), que tem atividade anti-inflamatória mínima. O controle farmacológico da dor dentária e orofacial leve/moderada deve começar, a não ser que haja contraindicação, com fármaco analgésico não opioide. Como regra geral, qualquer esquema analgésico deve incluir um fármaco não opioide, mesmo que a dor seja grave o bastante para necessitar deste acréscimo. A maior parte dos testes clínicos controlados de dor dentária pós-operatória que comparam diretamente doses inteiras de ácido acetilsalicílico (Aspirina®), acetaminofeno (paracetamol), ibuprofeno e outros AINE com doses orais de opioides isoladamente, como a codeína (60 mg), ou oxicodona (5 mg), demonstraram a superioridade dos não opioides na eficácia analgésica.

Não opioides da classe AINE convencionais, ou da classe altamente seletiva para COX-2, são mais eficazes no tratamento da dor pós-procedimento quando ministrados antes do procedimento ou imediatamente após procedimento breve, evitando a síntese das prostaglandinas que rapidamente se seguem às intervenções cirúrgicas. O uso tardio de AINE nos pós-operatórios inibe a síntese subsequente de prostaglandinas e proporciona analgesia, mas não interfere com os efeitos das prostaglandinas já produzidas. A administração pré-operatória de AINE ou inibidores da COX-2 atrasa o início da dor dentária pós-operatória e diminui sua gravidade e exigências analgésicas posteriores (Fig. 47-2).[10,11,13,21] Uma estratégia recomendada que tira vantagem dessas propriedades seria administrar uma dose terapêutica completa de um AINE no pré-operatório e após o procedimento cirúrgico, apenas para "trazer alívio" continuamente, durante um ou dois dias, na tentativa de prevenir o início da dor.

Os AINE compartilham o perfis de efeitos adversos qualitativamente semelhantes. Contudo, com exceção das verdadeiras reações alérgicas; broncoconstrição em asmáticos (Cap. 21) e perfurações gastrintestinais prévias, ulcerações ou reações de sangramento sérias, a incapacidade de um paciente tolerar determinado AINE ou inibidor da COX-2, não significa que ele seja intolerante

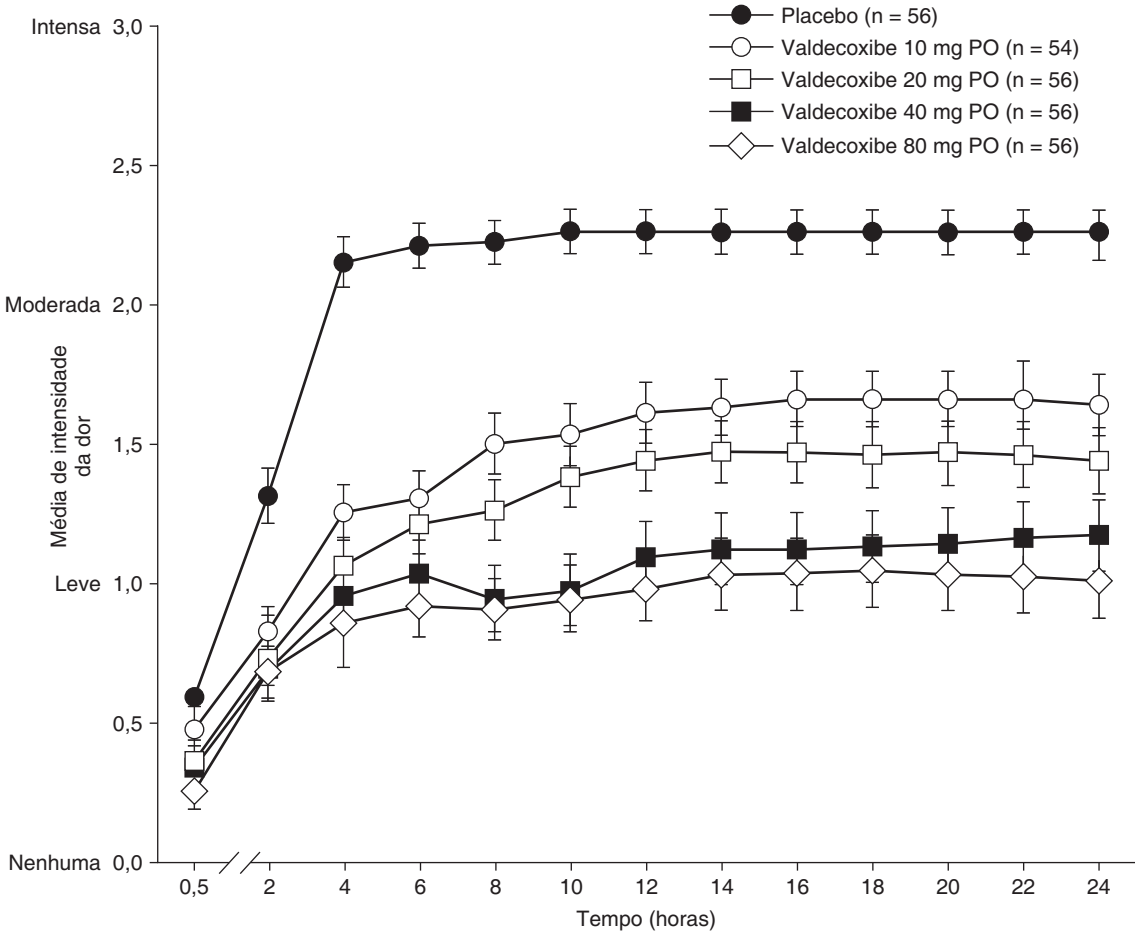


FIGURA **47-2** Efeito de doses pré-operatórias únicas do inibidor de cicloxigenase 2 valdecoxibe, na intensidade média de dor após cirurgia odontológica para impactação dentária. As linhas verticais indicam o erro padrão da média. (De Desjardins PJ, Shu VS, Recker DP, et al: A single preoperative oral dose of valdecoxib, a new cyclooxygenase-2 specific inhibitor relieves post-oral surgery or bunionectomy pain, *Anesthesiology* 97:565-573, 2002.)

a todos os outros AINE. Além disso, os pacientes podem variar em sua resposta analgésica com relação a vários AINE. Se um paciente não respondeu anteriormente a um fármaco específico na dose terapêutica máxima, um AINE alternativo pode ser levado em consideração. No tratamento de doenças crônicas da articulação temporomandibular e outras dores crônicas orofaciais, se um benefício não estiver aparente em 3 ou 4 semanas, deve-se considerar a mudança para uma classe de fármaco alternativa, como antidepressivo tricíclico ou anticonvulsivante (gabapentina), para evitar os efeitos adversos dos AINE na ausência de resposta terapêutica.[16]

A via de administração oral é a preferida para os não opioides. Alguns pacientes, como crianças pequenas ou pacientes com fixação intermaxilar, após cirurgia ou traumatismo maxilofacial, são incapazes de engolir comprimidos ou cápsulas. Para esses pacientes, fórmulas líquidas de acetaminofeno (paracetamol) ou ibuprofeno podem ser utilizadas. Para o raro paciente que não pode ingerir nenhum medicamento via oral, existem disponíveis as dosagens nas formas parenteral (cetorolaco) ou retal (acetaminofeno, aspirina).

Conforme discutido no Capítulo 21, apenas um inibidor da COX-2, altamente seletivo, o celecoxibe, permanece no mercado norte-americano. Sua utilização contra a dor aguda deve ser levada em consideração apenas em pacientes que possuam risco crescente de episódios gastrintestinais, como pacientes com histórico anterior de úlcera gastrintestinal. Embora uma função mais adequada para o celecoxibe seja o controle da dor orofacial mais crônica, na qual a duração da terapia AINE possa ser medida em semanas ou meses, aumentando a possibilidade de episódios gastrintestinais desagradáveis, o teste clínico publicado sobre o celecoxibee, 100 mg, duas vezes ao dia, em pacientes com doença na articulação temporomandibular não demonstrou vantagem terapêutica deste fármaco em comparação com o placebo, após 6 semanas de terapia. O AINE não seletivo naproxeno, na dose de 500 mg, duas vezes ao dia, foi superior ao placebo e ao celecoxibe em várias mensurações da eficácia e função analgésica.[38]

Analgésicos opioides

Os analgésicos opioides são acrescentados junto aos não opioides, para controlar a dor moderada a grave, ou a dor que não responda apenas aos não opioides. Os opioides diferem dos não opioides porque nos primeiros não há efeito máximo em sua resposta analgésica. A única limitação de dosagem baseia-se nos efeitos adversos. Embora opioides injetáveis e combinações opioides orais sejam eficazes no controle da dor aguda moderada a grave, frequentemente são subutilizados e prescritos em doses subterapêuticas por causa de concepções errôneas e temores com relação à sua utilização. O medo da depressão respiratória e promoção do hábito faz com que alguns profissionais prescrevam pouco os opioides ou o façam em doses baixas. Em doses terapêuticas, aplicadas em combinações com fármacos narcóticos de efeito periférico (Tabela 21-7), a depressão respiratória clinicamente significativa ou até mesmo mensurável não ocorre. Mesmo com doses maiores, esse episódio adverso raramente acontece quando doses iniciais apropriadas são usadas e depois controladas para agirem com base na resposta analgésica e nos efeitos adversos do paciente. Os pacientes variam muito com relação às suas exigências de dosagens analgésicas e às respostas a analgésicos opioides. Estimativas de potência

relativa fornecem a base racional para selecionar a dose apropriada para o início da terapia analgésica ou para a troca de um opioide por outro ou de uma via de administração para outra.

A tolerância e a dependência física podem ocorrer em todos os pacientes que recebem analgésicos opioides por um período prolongado. Na maioria das vezes em que opioides e combinações opioides são usadas pelo dentista, a duração da terapia é tão curta (em geral, 7 dias ou menos) que esse fenômeno clínico não é observado. A tolerância é controlada com a elevação cuidadosa das administrações das doses até que o alívio adequado da dor seja obtido novamente. Os efeitos da dependência física são facilmente evitados pela diminuição gradual de opioides na descontinuação da terapia, em oposição à retirada abrupta, que pode vir a causar sintomas relacionados a essa interrupção. O vício é um fenômeno que raramente ocorre em pacientes que recebem analgésicos opioides para dor (Cap. 51).[40] A maior parte dos pacientes que recebem medicamentos para dor interrompe sua ingestão quando a dor cessa.

Relatos antigos, com a incidência de pacientes médicos com problemas de vício, continham falhas metodológicas e superestimavam significativamente o risco.[26,35] Estudos mais recentes fornecem estimativa mais precisa. Em 1980, o *Boston Collaborative Drug Surveillance Project* identificou apenas quatro casos de vício entre 11.882 pacientes hospitalizados, sem histórico de abuso de substâncias, que receberam pelo menos uma dose de opioide.[34] Uma pesquisa nacional de unidades de queimados não descobriu casos de vício em quase 10.000 pacientes tratados para dor de queimaduras.[32] Outro estudo que pesquisou pacientes em clínica para enxaquecas revelou que apenas 3 dos 2.369 pacientes tiveram problema no controle dos analgésicos utilizados para tratar dores de cabeça intermitentes.[30]

No entanto, os dentistas devem permanecer vigilantes a respeito de pacientes que buscam fármacos, que muitas vezes pedem um opioide específico (com frequência oxicodona), em uma dosagem também específica, a mais elevada na faixa terapêutica para a dor (que não está tão evidente ou não é tão grave). Além disso, dentistas que exageram na prescrição de opiodes estão sujeitos a ações punitivas pelos conselhos regionais de Odontologia e, nos Estados Unidos, pela U.S. Drug Enforcement Administration.

Analgésicos opioides incluem agonistas puros, como a codeína e a oxicodona, e agonistas/antagonistas, como a pentazocina e butorfanol. Como regra geral, agonistas/antagonistas não devem ser usados em terapia de primeira escolha. Não há evidência convincente de que esses fármacos ofereçam qualquer vantagem em comparação aos opioides agonistas. Agonistas/antagonistas tornam-se menos eficazes em doses elevadas porque têm efeito máximo (Cap. 20), muitas vezes causam disforia e podem causar confusão e alucinações. Além disso, eles podem causar o fim dos sintomas, quando ministrados em pacientes fisicamente dependentes de opioides agonistas. Ocasionalmente, agonistas/antagonistas podem ser úteis no tratamento de indivíduos incapazes de tolerar outros opioides.[3]

Em 1990, a Organização Mundial da Saúde propôs terapia gradativa no controle da dor resultante do câncer.[9] Este procedimento (Fig. 47-3) foi posteriormente recomendado no tratamento da dor não relacionada com o câncer também. O primeiro passo, representando o tratamento da dor leve, é administrar um fármaco não opioide. Em muitos procedimentos cirúrgicos dentários, apenas os AINE podem obter excelente controle da dor.[8,12] A terapia não opioide deve ser considerada um marco no controle da dor dentária aguda. A dor que não responde adequadamente a agentes não opioides deve ser tratada com a combinação de um não opioide e um opioide, como codeína, hidrocodona ou oxicodona. Mesmo quando insuficientes, se usados sozinhos, no controle da dor, os AINE podem reduzir a dosagem de opioides necessária para seu alívio.[20,25] Alguns estudos recentes sugerem que a combinação de dose terapêutica total de um AINE com dose completa de acetaminofeno (paracetamol) pode produzir alívio da dor equivalente à combinação AINE/opioide, sem os efeitos adversos mediados pelos opioides típicos.[5] A limitação disto é que a ação analgésica tipicamente potente do AINE não foi observada por causa da dose, da formulação ou da forma de estudo utilizada.

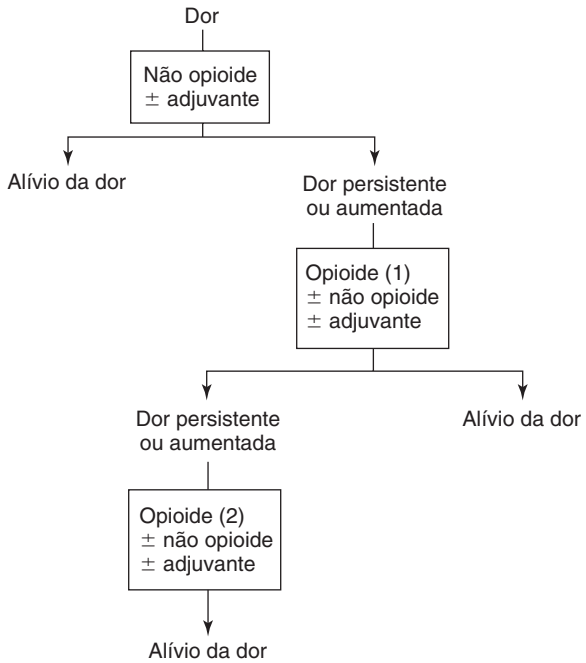


FIGURA **47-3** Processo passo a passo para a escolha de medicação analgésica. Opioide *(1)* indica um opioide oral padrão em uma dose convencional; opioide *(2)* indica doses aumentadas ou uma mudança no opioide para aumentar o efeito anestésico. (Com base nas recomendações da Organização Mundial da Saúde, conforme descrito em Deglin JH, Vallerand AH: *Davis's drug guide for nurses*, ed 5, Philadelphia, 1997, Davis.)

Dores mais graves, ou dores que persistem, devem ser tratadas com a combinação de um não opioide e um opioide mais potente, como morfina ou hidromorfona. Agentes adjuvantes, como certos anticonvulsivantes ou antidepressivos tricíclicos, podem ser acrescentados quando indicados. Vários agentes adjuvantes, incluído o anticonvulsivante gabapentina e muitos antidepressivos tricíclicos, mostraram-se eficazes no tratamento da articulação temporomandibular e na dor orofacial neuropática quando AINE e opioides falharam.[23,33,36] O Capítulo 23 contém discussão mais completa de medicamentos empregados na dor orofacial crônica.

A administração oral de analgésicos opioides é preferível sempre que possível, porque a maior parte dos cuidados dentários é fornecida para pacientes ambulatoriais. É conveniente e não é caro. Até mesmo a dor pós-cirúrgica grave pode ser tratada de maneira eficaz com opioides administrados oralmente em doses apropriadas (p. ex., codeína, hidrocodona, oxicodona). O pico dos efeitos dos fármacos (incluindo seus efeitos adversos) ocorre de 1,5 a 2 horas após a administração oral, para a maioria dos opioides (exceto para comprimidos de liberação lenta). Os pacientes podem receber uma segunda dose de opioides com segurança 2 horas após a primeira, se a dor persistir, e os efeitos adversos forem leves nesse momento.[3,9]

Para pacientes incapazes de ingerir os medicamentos de forma oral, a administração intravenosa ou retal pode ser considerada. O uso da via intravenosa ou intramuscular para ministrar analgésicos é limitado exclusivamente para pacientes em ambiente hospitalar. Das duas vias de administração, a intravenosa é a preferida. A administração intravenosa em *bolus* proporciona o efeito inicial mais rápido e previsível. O momento do pico do efeito varia de acordo com a solubilidade lipídica do fármaco, variando de 1 a 5 minutos para a fentanila, a 20 minutos ou mais para a morfina. Embora comumente usadas, as próprias injeções intramusculares podem causar dor e traumatismo e podem impedir os pacientes de solicitar medicamentos para dor. Além disso, a absorção em locais intramusculares pode ser errática e variável. Vários opioides estão disponíveis na forma de supositório retal (p. ex., hidromor-

fona, morfina). Os opioides de liberação lenta (p. ex., morfina de liberação lenta e oxicodona) parecem desempenhar papel menor no controle da dor dentária aguda.

Conforme mencionado anteriormente, os opioides devem ser quase sempre administrados com não opioides, para alívio máximo da dor, em casos de dor dentária. Muitos opioides são comercializados em combinação com um não opioide, e é este último o componente que limita a dose. O limite máximo da dose para o acetaminofeno (paracetamol) é de 4.000 mg/dia. Para combinações que contêm 500 mg de acetaminofeno (paracetamol), o número máximo de comprimidos por dia é oito. Em crianças com peso menor que 45 kg, o limite é de 90 mg/kg de acetaminofeno (paracetamol).

Uma área controversa de mudança na terapia da dor está no uso de opioides potentes em pacientes com dor crônica decorrente de doença maligna ou não maligna. Especialistas em dor defendem o uso de opioides potentes nesses pacientes, quando todas as tentativas terapêuticas sensatas falharam. Deve-se levar em conta considerações especiais quanto a terapias de controle, incluindo documentação de tentativas fracassadas e monitoramento estrito com registros de cada receituário, além de solicitar aos pacientes a assinatura de contratos, para evitar problemas médicos e legais futuros, tanto para o paciente, como para o profissional que está proporcionando esses cuidados.

Princípios do Uso Analgésico

Os analgésicos devem ser ministrados inicialmente de acordo com um cronograma regular. Se houver a possibilidade de o paciente receber analgésicos para dor durante 48 horas após a cirurgia dentária, os analgésicos podem ser solicitados em cronograma fixo (p. ex., a cada 4 horas), enquanto ele estiver acordado, não quando necessário, durante as primeiras 36 horas. Este cronograma proporciona concentrações de plasma mais estáveis do agente com menos dor repentina. Se apenas as medicações "conforme necessárias" forem usadas, várias horas e doses mais elevadas podem ser necessárias para aliviar a dor, levando a ciclo de submedicação e dor alternando com períodos de supermedicação e efeitos adversos desnecessários. Posteriormente, no curso pós-operatório, conforme a exigência de dose analgésica diminuir, as doses regulares podem ser substituídas por doses de acordo com a necessidade.

As crianças também devem receber doses adequadas de analgésicos. Elas podem não relatar sua dor de forma eficaz e são muitas vezes submedicadas para dor. Os efeitos clínicos e a farmacocinética dos opioides em crianças com mais de seis meses são aproximadamente os mesmos que nos adultos. Doses iniciais de opioides e não opioides podem ser calculadas de acordo com o peso. O ácido acetilsalicílico (Aspirina®) deve ser evitado em crianças por causa de sua associação conhecida com a síndrome de Reye.

Os dentistas devem estar familiarizados com vários analgésicos opioides e não opioides. Os pacientes variam muito quanto à resposta e capacidade de tolerar diferentes agentes. Por esta razão, é importante estar familiarizado com a dose recomendada, o perfil de efeito adverso e o cronograma de vários agentes em cada categoria. Por causa do potencial para interações adversas de fármacos entre analgésicos comumente prescritos e outros fármacos que um paciente possa estar fazendo uso (Cap. 21), o histórico médico atualizado também é essencial.[17]

Os pacientes devem ser acompanhados de perto, particularmente no início ou na troca dos esquemas analgésicos. Os analgésicos são mais benéficos se o dentista monitorar o alívio da dor e os efeitos adversos com frequência e ajustar o esquema de tratamento conforme necessário para otimizar a terapia. Esse monitoramento é particularmente importante na utilização de um agente ou combinação com a qual o dentista tem pouca ou nenhuma experiência, ou na troca de um analgésico para outro.

Embora a dor seja ocorrência comum em pacientes que buscam ou estão fazendo tratamento odontológico, é, em geral, controlável e muitas vezes evitável. As ferramentas necessárias para manter a dor no nível mais baixo incluem avaliação criteriosa, regimes preventivos metódicos e tratamento agressivo. As diretrizes[2] para a prática clínica racional e listas de equivalência analgésicas permitem aos dentistas determinarem a terapia analgésica e a dose adequadas para cada paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbadie JC, Besson JM: Chronic treatment with aspirin or acetaminophen reduce both the development of polyarthritis and Fos-like immunoreactivity in rat lumbar spinal cord. *Pain* 57:45-54, 1994.
2. Acute Pain Management Guideline Panel: Acute pain management: operative or medical procedures and trauma, Clinical Practice Guideline No. 1, AHCPR Publication No. 92-0032, Rockville, MD, 1992, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Health Care Policy and Research.
3. American Pain Society: Principles of analgesic use in the treatment of acute pain and cancer pain, ed 3, Skokie, IL, 1992, American Pain Society.
4. Becker G, Galandi D, Blum HE: Peripherally acting opioid antagonists in the treatment of opiate-related constipation: a systematic review. *J Pain Symptom Manage* 34:547-565, 2007.
5. Breivik EK, Barkvoll P, Skovlund E: Combining diclofenac with acetaminophen or acetaminophen-codeine after oral surgery: a randomized, double-blind single-dose study. *Clin Pharmacol Ther* 66:625-635, 1999.
6. Chapman V, Dickenson AH: The spinal and peripheral roles of bradykinin and prostaglandins in nociceptive processing in the rat. *Eur J Pharmacol* 219:427-433, 1992.
7. Coderre TJ, Katz J, Vaccarino AL, et al: Contribution of central neuroplasticity to pathological pain: review of clinical and experimental evidence. *Pain* 52:259-285, 1993.
8. Davie IT, Slawson KB, Burt RA: A double-blind comparison of parenteral morphine, placebo, and oral fenoprofen in management of postoperative pain, *Anesth Analg* 61:1002-1005, 1982.
9. Deglin JH, Vallerand AH: Davis's drug guide for nurses, ed 5, Philadelphia, 1997, Davis.
10. Desjardins PJ, Dhadda S, Hubbard RC, et al: Preoperative valdecoxib, a COX-2 specific inhibitor, provides effective and long lasting analgesia following bunionectomy surgery [abstract]. *Anesthesiology* 95:A811, 2001.
11. Desjardins PJ, Shu VS, Recker DP, et al: A single preoperative oral dose of valdecoxib, a new cyclooxygenase-2 specific inhibitor relieves post-oral surgery or bunionectomy pain. *Anesthesiology* 97:565-575, 2002.
12. Dionne RA, Berthold CW: Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med* 12:315-330, 2001.
13. Dionne RA, Cooper SA: Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. *Oral Surg* 45:851-856, 1978.
14. Donovan M, Dillon P, McGuire L: Incidence and characteristics of pain in a sample of medical-surgical inpatients. *Pain* 30:69-78, 1987.
15. Gordon SM, Dionne RA, Brahim J, et al: Blockade of peripheral neuronal barrages reduces post-operative pain. *Pain* 70:209-215, 1997.
16. Hersh EV, Balasubramaniam R, Pinto A: Pharmacologic management of temporomandibular disorders. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 20:197-210, 2008.
17. Hersh EV, Pinto A, Moore PA: Adverse drug interactions involving common prescription and over-the-counter analgesic agents. *Clin Ther* 29:2477-2497, 2007.
18. Hersh EV, Stoopler ET, Secreto SA, et al: A study for benzocaine gel dosing for toothache. *J Clin Dent* 16:103-108, 2005.
19. Hewlett AM, Branthwaite MA: Postoperative pulmonary function. *Br J Anaesth* 47:102-107, 1975.
20. Hodsman NB, Burns J, Blyth A, et al: The morphine sparing effects of diclofenac sodium following abdominal surgery. *Anaesthesia* 42:1005-1008, 1987.
21. Jackson DL, Moore PA, Hargreaves KM: Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain. *J Am Dent Assoc* 119:641-647, 1989.
22. Joshi GP, McCarroll SM, O'Brien TM, et al: Intraarticular analgesia following knee arthroscopy. *Anesth Analg* 76:333-336, 1993.
23. Kimos P, Biggs C, Mah J, et al: Analgesic action of gabapentin on chronic pain in the masticatory muscles: a randomized controlled trial. *Pain* 127:151-160, 2007.
24. Malmberg AB, Yaksh TL: Antinociceptive actions of spinal nonsteroidal anti-inflammatory agents on the formalin test in the rat. *J Pharmacol Exp Ther* 263:136-146, 1992.
25. Martens M: A significant decrease of narcotic drug dosage after orthopaedic surgery: a double-blind study with naproxen. *Acta Orthop Belg* 48:900-906, 1982.

26. Maruta T, Swanson DW, Finlayson RE: Drug abuse and dependency in patients with chronic pain. *Mayo Clin Proc* 54:241-244, 1979.
27. McCaffery M, Beebe A: Pain: clinical manual for nursing practice, St Louis, 1989, Mosby.
28. McQueen DS, Iggo A, Birrel GJ, et al: Effects of paracetamol and aspirin on neural activity of joint mechanonociceptors in adjuvant arthritis. *Br J Pharmacol* 104:178-182, 1991.
29. McSwiney MM, Joshi GP, Kenny P, et al: Analgesia following arthroscopic knee surgery: a controlled study of intra-articular morphine, bupivacaine or both combined. *Anaesth Intensive Care* 21:201-203, 1993.
30. Medina JL, Diamond S: Drug dependency in patients with chronic headaches. *Headache* 17:12-14, 1977.
31. Oden R: Acute postoperative pain: incidence, severity, and the etiology of inadequate treatment. *Anesthesiol Clin North Am* 7:1-15, 1989.
32. Perry S, Heidrich G: Management of pain during debridement: a survey of U.S. burn units. *Pain* 13:267-280, 1982.
33. Plesh O, Curtis D, Levine J, et al: Amitriptyline treatment of chronic pain in patients with temporomandibular disorders. *J Oral Rehabil* 27:834-841, 2000.
34. Porter J, Jick H: Addiction rare in patients treated with narcotics. *N Engl J Med* 302:123, 1980.
35. Rayport M: Experience in the management of patients medically addicted to narcotics. *JAMA* 156:684-691, 1954.
36. Rizzatti-Barbosa CM, Nogueira MT, de Andrade ED, et al: Clinical evaluation of amitriptyline for the control of chronic pain caused by temporomandibular joint disorders. *Cranio* 21:221-225, 2003.
37. Sydow F-W: The influence of anesthesia and postoperative analgesic management of lung function. *Acta Chir Scand* 550(Suppl):159-165, 1989.
38. Ta LE, Dionne RA: Treatment of painful temporomandibular joints with a cyclooxygenase-2 inhibitor: a randomized placebo-controlled comparison of celecoxib to naproxen. *Pain* 111:13-21, 2004.
39. Tjølsen A, Lund A, Hole K: Antinociceptive effect of paracetamol in rats is partly dependent on spinal serotonergic systems. *Eur J Pharmacol* 193:193-201, 1991.
40. Vallerand AH: Street addicts and patients with pain: similarities and differences. *Clin Nurse Spec* 8:11-15, 1994.
41. Wattwil M: Postoperative pain relief and gastrintestinal motility. *Acta Chir Scand* 550(Suppl):140-145, 1989.

CAPÍTULO 48

Controle do Medo e da Ansiedade

DANIEL A. HAAS

O medo e a ansiedade causados pelos procedimentos odontológicos são emoções comuns. A gravidade varia amplamente, com 75% da população relatando leve apreensão[59] e de 4% a 21% evitando o tratamento odontológico em função de grave ansiedade.[11,21,49] Conforme se vê na Tabela 48-1, a prevalência do medo e da ansiedade não está restrita a determinada cultura, mas indica consistência geral.[11] A ansiedade com relação a procedimentos odontológicos não diminuiu e, sim, permaneceu estável ao longo dos últimos 50 anos apesar dos avanços nos procedimentos.[61] Sabe-se, também, que esse medo inicia-se na infância e pode persistir ao longo da vida, levando a pessoa a evitar tratamentos dentários, diminuindo, consequentemente, a saúde bucal.[23] Embora o medo discreto possa causar apenas efeito menor na saúde oral, podem surgir consequências prejudiciais para a saúde geral se alguma fobia verdadeira fizer com que os pacientes evitem o tratamento apesar de sintomas significativos.[8,49]

Aproximadamente 40% da população não recebe cuidados odontológicos de maneira rotineira, e a apreensão é citada como a razão mais comum para isso.[4] Esses pacientes muitas vezes exigem abordagens não farmacológicas e farmacológicas especiais para permitirem que os procedimentos odontológicos sejam realizados. As abordagens farmacológicas envolvem fármacos que produzem efeitos que variam da sedação mínima à anestesia geral.

A Odontologia, historicamente, é precursora no desenvolvimento de técnicas anestésicas para lidar com o medo e a ansiedade. Conforme descrito no Capítulo 17, dois dentistas, Horace Wells e Wiliam Morton, foram responsáveis pela introdução clínica da anestesia geral. A primeira descrição de óxido nitroso (N_2O) como sedativo, em oposição a um anestésico geral, está registrada em um livro sobre anestesia para Odontologia publicado em 1908.[17] A forma moderna da sedação com N_2O e oxigênio evoluiu nas décadas de 1940 e 1950, e essa prática tornou-se componente-padrão do currículo odontológico.[3] O dentista inglês S. L. Drummond-Jackson foi o precursor do uso da anestesia intravenosa na década de 1930. Pouco depois da Segunda Guerra Mundial, Harold Krogh e Adrian Hubbell desenvolveram o uso do tiopental para a cirurgia oral. Sedação consciente intravenosa (agora denominada *sedação moderada*) foi introduzida por Niels Jorgensen em 1945.

As técnicas comportamentais ou psicológicas para controlar a ansiedade em pacientes no consultório odontológico são inquestionavelmente importantes, mas sua descrição detalhada vai além do escopo deste livro. Este capítulo resume os enfoques farmacológicos para o controle do medo e da ansiedade nos pacientes no consultório odontológico, com ênfase na administração de sedação mínima a moderada. O entendimento completo deste assunto exige compreensão das características farmacológicas dos fármacos específicos, que são descritos em outros capítulos.

PRINCÍPIOS GERAIS

Indicações para Uso

A indicação inicial para o uso de métodos farmacológicos para manuseio do paciente é a presença de ansiedade, medo ou fobia em grau suficiente para prevenir a realização do procedimento odontológico que se faz necessário. A *ansiedade* pode ser definida como resposta de estresse a uma situação mal definida ou antecipada[46] e pode consistir em padrões de despertar autônomo com pensamentos de medo e sensações de ameaça.[54] A ansiedade odontológica pode estar relacionada com procedimentos dentários específicos ou pode ser precipitada por mera visita ao consultório odontológico. Embora a ansiedade relacionada com o dentista, em geral, tenha origem em experiências passadas na infância,[40] pode aumentar na época adulta e não estar associada a qualquer evento adverso ocorrido anteriormente.[66]

O *medo* é definido como uma resposta emocional a uma ameaça de percepção imediata.[24,57] O medo de ir ao dentista pode evoluir em função de muitas fontes, incluindo experiências traumáticas passadas, preocupações com relação a perda física e desfiguração, observação de ansiedade ou medo nos outros e exposição a piadas feitas por amigos ou pela mídia.[59] Especificamente, medos de "injeções" anestésicas e "brocas" dentárias são os mais comuns.[36,47] *Fobia* é o medo persistente e irracional que resulta em compulsão para evitar um objeto, uma atividade ou uma situação específica.

Existe forte relação entre ansiedade e dor. A expectativa da dor contribui significativamente para a ansiedade odontológica e a ansiedade pode reduzir a tolerância à dor[59] e aumentar mesmo para um estímulo inócuo, de forma que um leve toque pode ser interpretado como dor. Muitos casos de falha de bloqueio mandibular são resultado da ansiedade do paciente.[67] A ansiedade também pode contribuir para reações adversas na cadeira odontológica; existem diagnósticos equivocados como reações alérgicas ou tóxicas no local da anestesia ou vasoconstritor. O controle da dor abrangente requer capacidade de controlar o medo e a ansiedade.

Outras indicações potenciais para o uso de métodos farmacológicos para o controle do paciente incluem problemas cognitivos, como pacientes com alterações mentais ou com doença de Alzheimer. Esses pacientes podem ser incapazes de cooperar suficientemente para permitir o tratamento ou talvez até mesmo permitir a realização do exame intraoral adequado. Outra indicação é a presença de disfunção motora, como em pacientes com paralisia cerebral ou doença de Parkinson, cujos tremores ou movimentos descoordenados podem ser exacerbados pela ansiedade com relação ao consultório odontológico. O controle farmacológico também pode ser necessário para pacientes pediátricos que não conseguem compreender o tratamento e costuma ser uma reação comum na infância. Os procedimentos odontológicos traumáticos ou extensos são potenciais indicações adicionais, quando acompanhados de

TABELA **48-1**

Prevalência Internacional de Medo e Ansiedade Odontológicos

PAÍS	PREVALÊNCIA DE MEDO E ANSIEDADE ODONTOLÓGICOS
Austrália	13,7%
Canadá	4,4-16,4%
Dinamarca	4,2%
Islândia	4,8%
Japão	20,9%
Holanda	3,9-10,8%
Nova Zelândia	12,5-21,1%
Cingapura	7,8-20,8%
Suécia	3,9-6,7%
Estados Unidos	10-19%

Dados compilados a partir de Chanpong B, Haas DA, Locker D: Need and demand for sedation or general anesthesia in dentistry: a national survey of the Canadan population, *Anesth Prog* 52:3-11, 2005.

ansiedade, necessidade de imobilização do paciente ou incapacidade para manter o paciente sem dor somente com anestesia local. Por fim, alguns pacientes não podem tolerar fisiologicamente o estresse que até mesmo leve intensidade de ansiedade possa induzir; pacientes com cardiopatia isquêmica, hipertensão lábil ou asma induzida por estresse estão incluídos neste grupo. Qualquer dessas modalidades definidas subsequentemente – sedação mínima, sedação moderada, sedação profunda ou anestesia geral – pode ser utilizada para tratar esses pacientes.

Identificação de Pacientes com Medo ou Ansiosos

Para conduzir as necessidades de pacientes ansiosos ou com medo, o dentista deve ser capaz de reconhecer ou diagnosticar a ansiedade e o medo. A discussão de como identificar esses pacientes precisamente está além do escopo desse capítulo, mas pode ser encontrada em outras fontes excelentes.[24,48] O grau de ansiedade deve ser determinado como parte da anamnese e avaliação adequadas do paciente. A observação do paciente e as questões direcionadas para a possível ansiedade causada pelo dentista podem ajudar no diagnóstico. A entrevista do paciente pode identificar preocupações específicas, como medo de injeção na anestesia local, o som do motor ou determinados procedimentos. Medidas padronizadas de ansiedade, como a escala de Corah,[13] podem ser úteis na quantificação da gravidade da ansiedade do paciente.

Planejamento do Tratamento

Após identificar o paciente com ansiedade, medo ou fobia, deve-se pensar sobre o método ideal de conduta. Inicialmente, métodos não farmacológicos de redução de ansiedade devem ser considerados.[41,54,57] O comportamento adequado ao lado da cadeira é muitas vezes o necessário; isso inclui o uso de modificação básica de comportamento, a sugestão positiva e a restauração da confiança. Essa abordagem é valiosa não somente quando usada isoladamente, mas também quando utilizada com terapias específicas para a redução da ansiedade. Intervenções psicológicas que podem ser úteis incluem dessensibilização e hipnose. Embora essas técnicas possam não se sobrepor ao comportamento insatisfatório ao lado da cadeira, podem auxiliar efetivamente o dentista a melhorar o conforto do paciente.

Apesar desse comportamento efetivo ao lado da cadeira odontológica, muitos pacientes ainda necessitam receber sedação ou anestesia. Relatou-se que mais de 50% dos americanos que foram classificados como tendo muito medo ou ansiedade preferiram sedação para o atendimento odontológico.[21] O mesmo estudo mostrou que três vezes mais pacientes relataram preferência por sedação parenteral ou anestesia geral, quando recebiam atendimento odontológico, do que aqueles que realmente estavam recebendo essas modalidades.[21] Esse mesmo padrão foi observado em um estudo canadense subsequente em que pacientes foram arguídos se preferiam sedação ou anestesia geral para para cada um de cinco procedimentos.[11] Existem grandes diferenças nessa preferência quando comparada à prevalência para cada procedimento – especificamente 3,8 vezes diferença para limpeza; 2,8 vezes para dentística restauradora; 9,6 vezes para procedimentos endodônticos; 15,9 vezes para cirurgia periodontal e 2,2 vezes para extração. A taxa de baixa prevalência/preferência para extrações sugere que pacientes odontológicos possuem melhor acesso a serviços de sedação/anestesia para extrações do que para outros procedimentos. A extrapolação desses resultados sugere que aproximadamente 25 milhões de americanos adultos estão definitivamente interessados em sedação ou anestesia geral para Odontologia, sem relação com o custo.

A necessidade básica absoluta para o sucesso do manuseio do paciente é a anestesia local eficiente. Ela não pode ser evitada em procedimentos odontológicos mais invasivos, a menos que a anestesia geral completa seja administrada. Mesmo neste caso, podem ocorrer benefícios para o uso de preferência pela anestesia local.[34,45,68] O dentista não deve ser levado ao erro de pensar que uma técnica anestésica local ruim pode ser superada pela administração de sedativo. A sedação só é totalmente eficiente quando a falha anestésica é estritamente causada por ansiedade.[67]

A abordagem para o controle da ansiedade deve ser individualizada. É equivocado assumir que todo paciente requer anestesia geral para remoção de dentes impactados, bem como assumir que nenhum paciente necessita de controle da ansiedade para a simples remoção dentária ou exame local.

A capacidade de usar determinada abordagem farmacológica depende do nível de treinamento do dentista e das leis e regulamentações aplicáveis.[3] A formação para sedação mínima, como executada por inalação ou administrada via oral, está dentro do domínio do currículo odontológico básico. As formas mais avançadas, como a sedação moderada, administrada tanto por via oral, quanto parenteral, geralmente requerem treinamento com especialização ou educação continuada, embora algumas faculdades de Odontologia as ministrem como parte do programa curricular. As modalidades mais avançadas – sedação profunda e anestesia geral – requerem treinamento formal. A formação educacional para as modalidades avançadas requer um programa específico de pós-graduação direcionado para anestesiologia (p. ex., residência credenciada em anestesiologia odontológica ou residência em cirurgia bucomaxilofacial, que tenha incluído em seu currículo treinamento avançado em anestesiologia).

Seleção do Paciente

Antes de escolher o componente farmacológico para o tratamento do paciente, o dentista deve revisar cuidadosamente sua história médica. Nesse contexto, o Americam Society of Anesthesiologists (ASA) Physical Status Classification System pode ser útil (Quadro 48-1). As ferramentas de avaliação podem ser usadas para estimar

QUADRO **48-1**

Sistema de Classificação de Estado Físico da American Society of Anesthesiologists

CLASSE	DESCRIÇÃO
I	Paciente saudável, normal
II	Paciente com doença sistêmica leve
III	Paciente com doença sistêmica que limita a atividade, mas não é incapacitante
IV	Paciente com doença sistêmica incapacitante que é ameaça constante para a vida
V	Paciente moribundo, que não se espera que sobreviva 24 h com ou sem operação
E	Operação de emergência de qualquer tipo; e está associada ao estado físico do paciente

a capacidade geral do paciente em tolerar o estresse relacionado com o procedimento planejado. Ele também pode ajudar na determinação da necessidade de avaliação posterior do paciente e o grau de monitoramento requisitado para o procedimento.

Os pacientes ASA I e II, em geral, são candidatos apropriados para sedação ou anestesia geral em contexto ambulatorial. Embora a anestesia geral, em pacientes ambulatoriais, seja inapropriada para pacientes ASA III, esses mesmos pacientes apresentam elevado risco para procedimentos que gerem muito estresse quando o medo e a ansiedade não são adequadamente controlados. As técnicas para controlar a ansiedade podem envolver sedação mínima, moderada e até mesmo a sedação profunda pode ser particularmente valiosa para pacientes ASA III, porque elas reduzem a liberação de catecolaminas endógenas.[18,20] Os pacientes ASA IV (ou mais acima) não são candidatos para sedação ou anestesia no consultório odontológico.

ENFOQUES FARMACOLÓGICOS

Vários enfoques farmacológicos podem ser utilizados para controlar o medo e a ansiedade em pacientes odontológicos. São comumente denominados, de forma geral, de *espectro de dor e controle de ansiedade*, conjunto que incorpora todas as vias de administração e níveis de depressão do sistema nervoso central (SNC).[43] A via de administração não é sinônimo de nível de depressão do SNC. O espectro de controle do medo e da ansiedade, como ilustrado na Figura 48-1, mostra a variação da sedação e a anestesia normalmente alcançada a partir de várias vias e técnicas de administração. Em sua forma mais simples, este espectro é dividido em técnicas que levam o paciente a ficar acordado ou à inconsciência. Essas modalidades correspondem à sedação e anestesia geral. Mais recentemente, definições de vários níveis de sedação foram padronizadas para incluir estados de sedação mínima, moderada e profunda.[3] As características desses estados e da anestesia geral são definidas a seguir e comparadas na Tabela 48-2.

Sedação mínima é o nível de consciência minimamente deprimido, produzido por métodos farmacológicos, que conserva a capacidade do paciente em manter as vias aéreas independentes e continuamente e responder normalmente a estímulos táteis e comandos verbais. Embora a função cognitiva e a coordenação possam estar discretamente prejudicadas, as funções ventilatória e cardiovascular não são afetadas.

Sedação moderada é a depressão da consciência induzida por fármaco durante a qual o paciente responde voluntariamente a comandos verbais, sozinhos ou acompanhados pela estimulação tátil da luz. Nenhuma intervenção é necessária para manter as vias aéreas do paciente e a ventilação espontânea é adequada. A função cardiovascular costuma ser mantida.

Sedação profunda é a depressão da consciência induzida por fármaco na qual os pacientes não podem ser facilmente acordados, mas respondem voluntariamente após estímulos repetidos ou dolorosos. A capacidade para manter a função ventilatória independentemente pode estar prejudicada. Os pacientes necessitam de auxílio para manter as vias aéreas patentes e a ventilação espontânea pode ser inadequada. A função cardiovascular normalmente é mantida.

Anestesia geral é a perda de consciência induzida por fármaco durante a qual os pacientes são incapazes de permanecer acordados, mesmo sob estimulação dolorosa. A capacidade de manter a função ventilatória independente está diminuída. Os pacientes necessitam de auxílio para a manutenção das vias aéreas patentes e a ventilação de pressão positiva pode ser necessária em virtude de a ventilação espontânea estar diminuída ou ocorrer depressão induzida por fármacos. A função cardiovascular pode estar prejudicada.

As formas de sedação mínima e moderada não são substitutas para o comportamento efetivo ao lado da cadeira odontológica e o uso de técnicas comportamentais, mas são usadas para reforçar o efeito de sugestionamento positivo e acalmar de forma que permita a realização do tratamento odontológico com o mínimo de estresse fisiológico e psicológico. Essas técnicas devem ser realizadas com margem de segurança suficientemente grande para inverter a pouco provável e perda da consciência não intencional.[55] A sedação profunda ou a anestesia geral podem ser induzidas pelos mesmos fármacos que induzem a sedação moderada. O estado resultante depende da susceptibilidade do paciente, da idade, do estado médico e do grau de ansiedade, além do fármaco, ou fármacos, utilizado e das doses administradas. A sedação profunda ou anestesia geral podem estar indicadas quando as formas mais leves de depressão do SNC são insuficientes para permitir o tratamento.

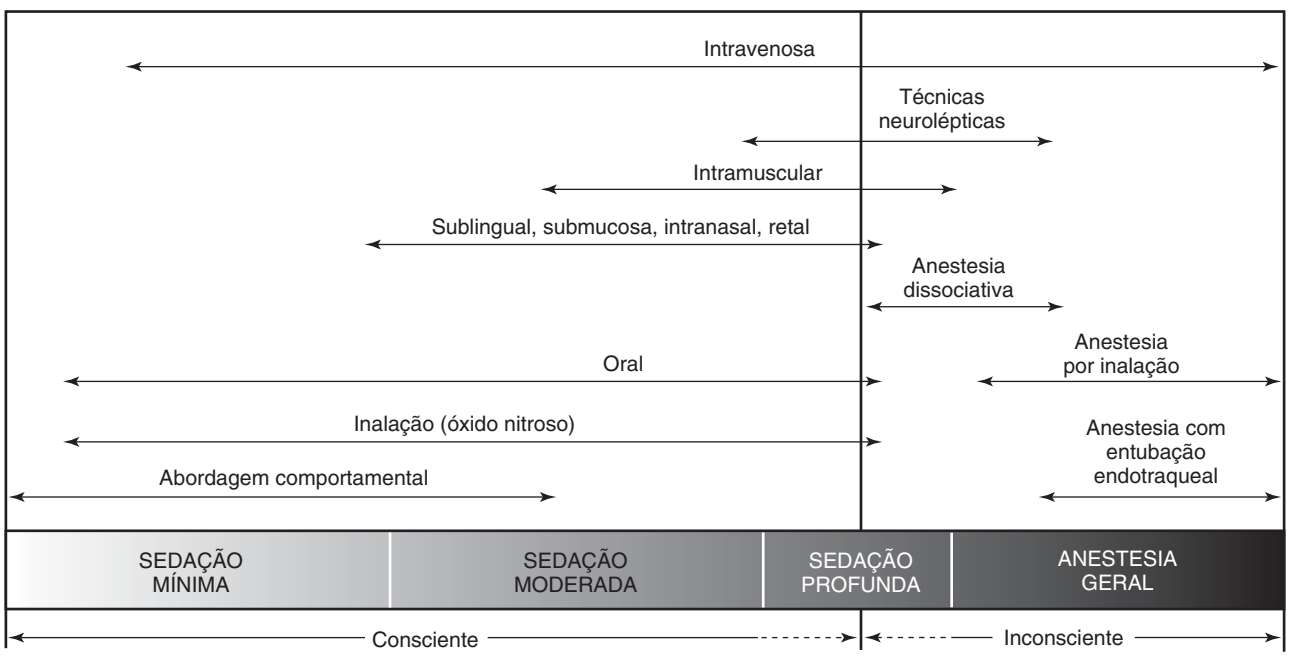


FIGURA **48-1** O espectro de controle do medo e da ansiedade na Odontologia. A variação da depressão do sistema nervoso central normalmente alcançada por várias técnicas está ilustrada pelas setas. A profundidade de sedação ou anestesia induzida por determinado fármaco depende primariamente da dose administrada, via de administração utilizada e susceptibilidade do paciente.

TABELA **48-2**

Comparação de Sedação Mínima, Sedação Moderada, Sedação Profunda e Anestesia Geral

CARACTERÍSTICAS	SEDAÇÃO MÍNIMA	SEDAÇÃO MODERADA	SEDAÇÃO PROFUNDA	ANESTESIA GERAL
Consciência	Mantida	Mantida	Diminuída	Inconsciência
Reflexos protetores	Intacta	Intacta	Deprimida	Ausente
Manutenção das vias aéreas sem assistência	Presente	Presente	Pode estar ausente	Ausente
Resposta a comando verbal	Presente	Pode estar diminuída	Ausente	Ausente
Resposta a estimulação tátil	Presente	Presente	Ausente	Ausente
Resposta a estimulação dolorosa	Presente	Presente	Reflexo de retirada	Ausente
Sinais vitais	Estável	Geralmente estável	Geralmente estável	Pode ser lábil
Ansiedade	Diminuída	Diminuída	Ausente	Ausente
Necessidade de monitoramento	Básica	Intermediária	Avançada	Avançada
Eficácia	Ansiedade leve	Ansiedade moderada ou medo	Maioria dos pacientes	Todos os pacientes
Risco relativo	Baixo	Baixa a intermediária	Intermediária	Elevada
Tempo de recuperação	Rápido	Intermediária	Intermediária	Pode ser prolongada
Sequelas pós-operatórias	Incomum	Incomum	Incomum	Mais comum

Se um anestesista treinado não é requisitado para administrar a sedação profunda ou anestesia geral, uma equipe de abordagem pode ser indicada. Para essa abordagem, pelo menos três profissionais devem estar na sala de cirurgia: o dentista (treinado em anestesia), o assistente de anestesiologia e o assistente cirúrgico. Sob a coordenação do dentista, as funções primárias do assistente de anestesiologia são avaliar o paciente, monitorar seus sinais vitais, registrar informações e à medida que for necessário, ou permitido pela legislação e regulamentações apropriadas da área, estabelecer acesso venoso, administrar medicações, auxiliar a manutenção de vias aéreas, monitorar a recuperação e auxiliar em qualquer procedimento de emergência. As funções primárias do assistente cirúrgico são manter o campo operatório livre de sangue, muco e bridas, além de auxiliar no manejo dos procedimentos odontológicos.

Os dados de morbidade e mortalidade confiáveis relacionados com as diferentes formas de sedação e anestesia geral são escassos, mas vários estudos têm demonstrado que, de forma global, as técnicas utilizadas em Odontologia são consideradas seguras.[22,39,42,51,69] O aumento da mortalidade geralmente está relacionado com o treinamento inadequado ou monitoramento inapropriado do paciente.[15,16,25,33,38] Em uma revisão de eventos adversos relacionados com a sedação em pacientes pediátricos, o uso de três ou mais fármacos sedativos foram mais fortemente associados a resultados adversos do que o uso de somente um ou dois.[15,16] Se a meta for a sedação mínima ou moderada, deve-se evitar a administração de doses excessivas de sedativo ao paciente, que continua sem cooperar enquanto está consciente, porque isso pode facilmente levar ao aprofundamento da sedação, na qual a patência das vias aéreas e os reflexos protetores podem ser perdidos. Qualquer perda subsequente de oxigenação pode rapidamente levar a resultado trágico. Embora a progressão da sedação moderada para profunda possa ser facilmente realizada, ela requer maior treinamento profissional, monitoramento do paciente e recursos físicos (p. ex., equipamento anestésico e de suporte) para ser realizada com segurança.

SEDAÇÃO MÍNIMA E MODERADA

Numerosas vias de administração podem ser utilizadas para alcançar sedação mínima ou moderada: inalatória, oral, intravenosa, intramuscular, submucosa, sublingual, retal e intranasal. As primeiras três são comumente usadas e são discutidas em detalhes neste capítulo, enquanto as outras cinco são menos utilizadas e serão somente revisados brevemente aqui.

A via intramuscular proporciona início e instalação intermediários entre a via oral e intravenosa. Há capacidade limitada de verificação de concentração por essa via, mas ela pode ser particularmente vantajosa para pacientes que são incapazes de cooperar, como aqueles com problemas cognitivos.[6] Seu uso está restrito a profissionais com treinamento em, pelo menos, sedação moderada parenteral.

A via submucosa é análoga à injeção subcutânea administrada intraoralmente e compartilha muitas características da via intramuscular. A via submucosa não apresenta vantagem aparente sobre nenhuma das outras, a não ser o fato de o dentista poder sentir-se mais confortável na administração da injeção por essa via. A via sublingual (transmucosa), restrita a fármacos com lipossolubilidade elevada, nas formulações adequadas, é semelhante à via oral, exceto pelo fato de a absorção ser mais rápida pela mucosa oral e não apresentar nenhum efeito de primeira passagem. A diferença nas doses recomendadas pode ser grande quando comparada à absorção oral e sublingual, dependendo da extensão do mecanismo de primeira passagem pelo intestino e fígado. O início do efeito após a administração sublingual pode ser de vários minutos para alguns fármacos e consideravelmente mais longo para outros.

A via retal não é utilizada com frequência na Odontologia, com exceção dos pacientes pediátricos. As desvantagens dessa via incluem incapacidade de verificação adequada da concentração, inconsistências na absorção, pouca aceitação pelo paciente e inconveniência.

A via intranasal envolve a aplicação tópica na mucosa nasal e é caracterizada por absorção e início de ação potencialmente rápidos. É, algumas vezes utilizada como alternativa para a via intramuscular em crianças que não cooperam. No entanto, seus benefícios são diminuídos pela absorção variável (especialmente em pacientes com corrimento nasal, resfriados), o desconforto de irritação da mucosa e o potencial para dano dessa mucosa.

Como mencionado anteriormente, a via de administração não é sinônimo de profundidade de sedação. Qualquer via possui o potencial de induzir qualquer grau de sedação ou anestesia. O controle do paciente ansioso pode ser discutido de acordo com a via de administração, no entanto, as técnicas de inalação e oral são, mais comumente, usadas para sedação mínima e moderada e costumam ser as primeiras a serem consideradas. A via intravenosa é a mais escolhida para induzir efeito mais profundo. A Tabela 48-3 compara as vias de administração para sedação. Os fármacos mais utilizados, suas vias de administração e as doses para sedação mínima e moderada estão resumidos na Tabela 48-4.

Sedação por Inalação

A *sedação por inalação* refere-se à administração de N_2O e oxigênio (N_2O-O_2) (as características farmacológicas estão descritas nos Caps. 17 e 18). A inalação de N_2O-O_2 é a técnica de escolha para procedimentos odontológicos que requerem sedação mínima ou moderada. A analgesia produzida pelo N_2O-O_2 ameniza o descon-

TABELA **48-3**

Comparação das Vias de Administração para Sedação

CARACTERÍSTICA	INALAÇÃO	ORAL	INTRAVENOSA
Capacidade de titulação	Excelente	Mínima	Excelente
Dificuldade da técnica	Fácil	Muito fácil	Moderada
Capacidade de reversão	Excelente	Variável*	Variável*
Início	Rápida	Lenta e variável	Rápida
Duração	Controlada	Prolongada	Pode ser prolongada
Aceitação do paciente	Boa	Muito boa	Razoável
Eficácia	Boa	Boa	Muito boa
Necessidade para acompanhamento domiciliar	Não	Sim	Sim

*Requer disponibilidade e administração de agentes específicos de reversão.

TABELA **48-4**

Drogas, Vias de Administração e Doses para Sedação Mínima ou Moderada

FÁRMACO	VIA DE ADMINISTRAÇÃO	DOSE APROXIMADA*
Óxido nitroso	Inalação	20-50%
Diazepam	Oral, IV	0,05-0,3%
Midazolam	Oral, IV	0,03-0,1 (IV); 0,3-1 (oral)
Alprazolam	Oral	0,002-0,007
Lorazepam	Oral	0,015-0,06
Triazolam	Oral	0,002-0,007
Hidroxizina	Oral	0,5-1
Prometazina	Oral	0,5-1
Hidrato de cloral	Oral	40-50
Fentanila	IV	0,0006-0,0015
Meperidina	IV	0,5-1
Morfina	IV	0,5-0,1
Nalbufina	IV	0,5-0,1
Propofol †	Infusão IV	0,025-0,1/min

*Em mg/kg a menos que esteja indicado de outra forma.
† O uso de propofol geralmente está restrito nos Estados Unidos a dentistas com treinamento avançado formal em anestesia geral.

forto associado ao tratamento odontológico. No entanto, como qualquer outra modalidade de sedação, o N_2O-O_2 não é substituto eficiente para a anestesia local.

As unidades de sedação por inalação devem reunir padrões de segurança rígidos, incluindo códigos de cor dos cilindros de gás comprimido, sistema de segurança de pinos ou diâmetro para evitar a conexão incorreta dos cilindros de gás, fluxo de O_2 mínimo e válvula de segurança para fechar o N_2O se a liberação de O_2 for interrompida. No entanto, todos os dispositivos mecânicos podem falhar, e a técnica cuidadosa e a observação contínua do paciente são mais eficientes para prevenir acidentes do que a simples confiança nos sistemas mecânicos de proteção.[64] O leitor é encaminhado a outro local para a discussão sobre características de segurança e desenho do equipamento de inalação.[12,43]

Vantagens

As vantagens (e desvantagens) da via inalatória estão resumidas na Tabela 48-3. Por causa de sua relativa insolubilidade no sangue, o N_2O tem início de ação rápido, com efeitos clínicos aparentes em poucos minutos. Essa propriedade do N_2O permite sua titulação para avaliar seu efeito. Nesse contexto, a *titulação* é definida como a administração consecutiva de pequenas quantidades do fármaco, até que seu efeito clínico desejado seja observado. A possibilidade de titular um fármaco possibilita ao dentista controlar seu efeito final e eliminar a necessidade de supor a dose correta em determinado paciente. Essa característica é a principal razão pela qual o N_2O-O_2 vem sendo considerado há muito tempo a técnica quase ideal para sedação mínima ou moderada. Na situação em que o paciente inadvertidamente recebe maior quantidade de fármaco, o efeito pode ser rapidamente diminuído por meio da redução da concentração administrada. A via de inalação é a única em que as ações de um fármaco podem ser rapidamente ajustadas para qualquer direção.

Outra grande vantagem da inalação de N_2O-O_2 é que a recuperação é rápida. Normalmente, não existe efeito residual nas habilidades psicomotoras do paciente e há capacidade de dirigir veículos automotores logo após o término da inalação de N_2O-O_2.[31,37] Quando não for combinada com qualquer outro agente sedativo, o N_2O-O_2 é a única técnica de sedação na qual o paciente pode ser dispensado do consultório odontológico sozinho; todas as outras técnicas de sedação requerem que o paciente seja dispensado sob os cuidados de um adulto responsável.

Desvantagens

A sedação com N_2O-O_2 para procedimentos odontológicos típicos possui comparativamente poucas desvantagens. Existem poucos pacientes para os quais esse método é ineficiente. A maioria dos pacientes alcança o efeito clínico desejado com concentrações entre 20% e 50% de N_2O. Outra desvantagem é a exigência da cooperação do paciente. O sucesso desta técnica requer que o paciente respire pelo nariz e deixe a máscara no lugar durante o procedimento. Pacientes claustrofóbicos e crianças apreensivas podem ser incapazes de tolerar a máscara nasal.

A obstrução nasal aguda ou crônica impede o uso de N_2O-O_2 porque o paciente permanece incapaz de inalar os gases administrados. Pacientes que respiram pela boca, por outras razões, também são candidatos inadequados. Por causa do risco de expansão e ruptura de espaços de gás fechados, as contraindicações incluem cirurgia do humor vítreo e retina recente com infusão de gás intraocular, embolia pulmonar, pneumotórax, obstrução intestinal ou obstrução do ouvido médio. A gravidez pode ser considerada contraindicação relativa por causa da preferência comum de se evitar a administração de qualquer fármaco durante a gravidez. No entanto, se a sedação induzida por fármacos tiver que ser levada adiante em paciente grávida, é preferível utilizar o N_2O-O_2 do que a maioria dos outros sedativos, e pode ser a técnica escolhida para procedimento rápido (p. ex., menos de 1 hora). Duas desvantagens menores são o custo e o espaço necessário para o equipamento de N_2O-O_2.

Os possíveis riscos que surgem a partir da capacidade do N_2O atrapalhar a série de reações químicas dependentes da vitamina B_{12} são discutidos nos Capítulos 17 e 18. Desconhece-se até que ponto essas preocupações se aplicam ao uso da sedação por inalação em procedimentos dentários comuns. Pacientes com mutações desconhecidas que causam anormalidades em enzimas do ciclo do folato podem estar em risco quando recebem N_2O.[60] Existe um elo postulado entre o autismo e as alterações com base na genética das reações químicas metabólicas do folato, que podem ser exacerbadas pela administração prolongada de N_2O.[30] Uma última

desvantagem são os perigos para a saúde ocupacional dos resíduos de gases anestésicos, conforme discutido nos Capítulos 17 e 18.

Para dois grupos de pacientes, a preocupação não é o N_2O, mas a elevada inalação de O_2. Primeiro, pacientes com doenças pulmonares obstrutivas crônicas podem apresentar tensões de dióxido de carbono cronicamente elevadas e depender da hipóxia conduzida para estimular a respiração. Quando ocorrem concentrações elevadas de O_2, como na administração de N_2O-O_2, o estímulo para a respiração involuntária pode ser removido, levando à depressão respiratória e à piora da acidose respiratória. Segundo, pacientes que passaram por quimioterapia com bleomicina no último ano podem estar predispostos à fibrose pulmonar após exposição a concentrações elevadas de O_2.[5]

Aplicação clínica

A administração inicia-se com 100% de O_2 com fluxo apropriado, aproximadamente 6 L/min para a maioria dos adultos. Com cilindro de reserva cheio e o O_2 fluindo, a máscara é posicionada no paciente. O operador inicialmente ajusta o fluxo de O_2 para atender à necessidade do volume respiratório por minuto do paciente, depois administra a concentração de 20% de N_2O ao paciente (mantendo o fluxo de gás total inalterado) e aguarda de 1 a 2 minutos para avaliar a eficácia clínica. Quando necessário, o operador aumenta a concentração de N_2O de 5% a 10% repetidas vezes até que o paciente mostre os sinais e sintomas clínicos desejados. Em alguns poucos pacientes, doses de 20% ou inferiores podem ser suficientes.

O dentista deve alertar o paciente sobre os sintomas que podem ser vivenciados e, também, que o objetivo é sentir-se confortável. Os sintomas que ocorrem durante a sedação por inalação podem ser vertigem, formigamento dos dedos das mãos e pés ou lábios, calor e euforia. O dentista não deve ser dogmático na descrição dos possíveis sintomas porque não sentir um ou mais desses sintomas pode ser mal interpretado pelo paciente como falha na técnica. Quando o paciente informa que está confortável, o dentista cessa o aumento da porcentagem de N_2O e inicia o tratamento. A sedação excessiva pode ser indicada por tontura excessiva, perda de resposta ao comando verbal, movimento inapropriado, anormalidades na audição, distúrbios de visão, suor ou náusea. Os pacientes devem ser monitorados pelo controle clínico do nível de consciência, adequação da respiração, batimentos cardíacos e pressão sanguínea.

A recuperação é alcançada interrompendo o fluxo de N_2O e administração de 100% de O_2 em fluxo de aproximadamente 5 minutos (para permitir o resgate do N_2O exalado) ou mais se os sinais e sintomas clínicos permitirem. A recuperação deve ser avaliada pela observação visual, pelo relato do paciente e, se necessário, pela avaliação dos sinais vitais pós-operatórios com relação aos valores básicos.

Sedação Oral

A via oral é a segunda via mais utilizada para realizar sedação mínima ou moderada em Odontologia. Ela tem inúmeras vantagens e desvantagens (Tabela 48-3).

Vantagens

A via oral é muito utilizada para realizar sedação mínima ou moderada pela simplicidade de administração. A maioria dos adultos aceita facilmente a medicação oral; no entanto, crianças jovens, pacientes com comprometimento mental e com demência podem não ser condescendentes em deglutir os fármacos, particularmente sob a forma de comprimidos ou cápsulas. Problemas como superdosagem, reações idiossincráticas, alergia e outros eventos adversos podem ocorrer quando os fármacos são administrados, mas essas reações são menos frequentes quando os fármacos são administrados por via oral e, caso costumem ocorrer, são menos intensas. Todavia, a administração cuidadosa de qualquer fármaco também por essa via é necessária porque reações fatais podem resultar da sedação oral.[15,16,32]

Desvantagens

A maior desvantagem da sedação oral é a incapacidade de titulação confiável, de forma que o dentista não pode ajustar a resposta do indivíduo. Após o fármaco ser administrado oralmente, muitas vezes não adianta fornecer dose adicional por causa do atraso na absorção e do início da ação. Também pode haver atraso no equilíbrio do fármaco entre o plasma e as concentrações do local de ação, o que pode levar a sobredose se doses adicionais forem aplicadas com base na ansiedade do paciente.[23,29] Uma dose predeterminada é mais bem administrada quando se reconhece, por um lado, o risco de dose excessiva, que leva à ação prolongada ou sedação profunda inadvertida, e, por outro lado, o risco de dose insuficiente. Em qualquer um dos casos, o paciente estaria inadequadamente sedado para receber o tratamento odontológico.

Outra desvantagem da sedação oral é a possibilidade de duração prolongada da ação. O paciente pode permanecer sob a influência do fármaco no pós-operatório e não deve deixar o consultório odontológico sem estar acompanhado. Contraindicações específicas à sedação oral dependem do fármaco utilizado.

Aplicações clínicas

A via oral pode ser utilizada na noite anterior ao procedimento odontológico, caso o paciente necessite de um hipnótico para garantir sono adequado. A diminuição da ansiedade pré-operatória antes de o paciente ser transportado ao consultório dentário pode ser um segundo indicador para a pré-medicação oral. Doses para essas duas indicações devem ser mantidas baixas o suficiente para minimizar a possibilidade de supersedação, porque o dentista não estará presente para lidar com a eventual situação adversa. A terceira indicação é a mais comum: a administração de um fármaco oral para sedação mínima ou moderada durante o procedimento odontológico. Idealmente, a dose utilizada para induzir a sedação deve ser administrada ao paciente no consultório odontológico, levando em consideração o tempo necessário para a absorção do fármaco. Embora exista grande variabilidade, os efeitos clínicos iniciais podem ficar evidentes em cerca de 30 minutos após a ingestão, com efeitos de pico ocorrendo em torno de uma hora. Os pacientes devem ser monitorados pela avaliação clínica do nível de consciência, adequação da respiração, batimentos cardíacos e pressão sanguínea, quando necessário. No fim do tratamento, devem ser liberados aos cuidados de um adulto ou responsável apenas quando estiverem orientados, seus sinais vitais estiverem estáveis e demonstrarem sinais de que estão cada vez mais alertas. O paciente deve ser instruído a não dirigir, não operar máquinas pesadas e não ingerir álcool ao longo do restante do dia.

Fatores que determinam a dose. As doses de sedação recomendadas neste capítulo aplicam-se a um adulto saudável típico de 70 kg. Alguns fatores modificam essas recomendações. A primeira consideração é o peso do paciente. Determinar a dose com base na área de superfície corporal oferece teoricamente mais precisão, mas usando o peso tem-se a vantagem da simplicidade. Outra consideração são os extremos de idade. Os esquemas de dosagem para pacientes pediátricos também podem ser determinados pelo peso corporal ou cálculo da área de superfície. Doses específicas para determinados fármacos podem ser diferentes para crianças mais novas, no entanto, por outras razões que não o tamanho do corpo.[14] Pacientes geriátricos podem reagir muito mais profundamente a depressivos do SNC, com relação à profundidade e duração da ação. Como recomendação geral, deve-se considerar a dose inicial para pacientes idosos como metade da dose normalmente administrada a paciente adulto típico com o mesmo peso corporal.

A história médica e as medicações atuais podem influenciar a dose a ser utilizada. Em particular, fármacos que afetam o SNC devem ser calculados, não somente com relação ao potencial de interação em causar depressão excessiva no SNC, e subsequente depressão respiratória e cardiovascular, mas também com relação à possibilidade de tolerância cruzada e diminuição do efeito da medicação planejada. A história de resposta do paciente aos fármacos alteradores de humor, como álcool, pode indicar a necessidade de modificação da dose.

Pacientes com dependências químicas necessitam de considerações especiais. Pacientes que ingerem quantidades muito elevadas de álcool, opioides, ou outras substâncias alteradoras do humor podem necessitar de doses maiores de sedativos por causa da sua

tolerância. Um paciente que está se recuperando de dependência química deve ter o sedativo oral administrado somente após consulta prévia e contato com o profissional de saúde que trata sua dependência.

Por fim, o aumento da ansiedade frequentemente correlaciona-se com necessidade de dose aumentada. Doses mais elevadas (embora ainda dentro da variação aceitável) geralmente são indicadas a pacientes com necessidade de maior sedação farmacológica.

Fármacos específicos

Inúmeros fármacos estão disponíveis para sedação oral. A seguir apresentamos um resumo dos fármacos mais usados na Odontologia.

Benzodiazepínicos. Os benzodiazepínicos costumam ser os fármacos de escolha para sedação oral. Como descrito no Capítulo 13, os benzodiazepínicos possuem margem de segurança ampliada, comparados a outros fármacos ansiolíticos e sedativos. Eles são bem absorvidos e possuem início de ação mais rápido. As contraindicações relativas ao seu uso incluem *miastenia gravis*, apneia obstrutiva do sono e glaucoma de ângulo fechado agudo.

O diazepam é o benzodiazepínico protótipico e possui longo histórico de uso na Odontologia. Ele é eficaz, mas possui metabólitos ativos e pode apresentar duração prolongada de ação. Pode ser administrado oralmente para sedação mínima ou moderada em adultos, em doses que variam de 2 a 30 mg. Para crianças, tem sido sugeridas doses de 0,3 a 0,6 mg/kg.[50,63] Ele está disponível em comprimidos (2 mg, 5 mg e 10 mg) e como xarope (5 mg/5 mL e 25 mg/5 mL).

O triazolam é eficiente ansiolítico e agente amnésico; possui início de ação rápido e meia-vida de eliminação curta. Essa duração curta de ação é muito apropriada para a Odontologia, permitindo pronta recuperação, o que é importante para procedimentos ambulatoriais.[9] O triazolam tem-se mostrado tão eficiente quanto o diazepam intravenoso para sedação moderada.[35] As reações adversas significativas do triazolam (p. ex., reações comportamentais), amplamente divulgadas na mídia, estão associadas ao uso repetido de doses elevadas, particularmente em pacientes idosos.[26,56] Interação significativa pode ocorrer com fármacos que inibem a via de biotransformação do triazolam. Especificamente, a enzima CYP3A4, que metaboliza o triazolam, pode ser inibida por inúmeros fármacos, incluindo a eritromicina, a claritromicina, os antifúngicos azóis (cetoconazol, fluconatrol, itraconazol), a cimetidina, a fluvoxamina e vários fármacos antivirais, incluindo o ritonavir. A administração concomitante desses fármacos inibe o metabolismo intestinal e hepático do triazolam, levando ao aumento e prolongamento da concentração plasmática; suco de toranja (*grapefruit*) possui o mesmo efeito.[28] Esses fármacos podem potencializar a magnitude e a duração do efeito sedativo do triazolam.

De forma geral, as vantagens farmacológicas fazem dele fármaco de escolha para sedação oral na Odontologia. A dose para adulto varia de 0,125 mg a 0,5 mg, e está disponível em comprimidos de 0,125 mg ou 0,25 mg. A tendência mais recente na Odontologia é o uso do triazolam em múltiplas doses para aumentar ou estender seu efeito sedativo. Monitorar o paciente mais intensamente (incluindo oximetria de pulso e verificações repetidas da responsividade verbal) e evitar a administração de doses próximas uma da outra são considerações importantes para garantir a segurança do paciente.

O lorazepam é um pré-medicamento eficiente. Embora seu uso possa permitir sedação satisfatória para procedimentos odontológicos, ele tem possíveis desvantagens, como amnésia anterógrada profunda e duração de ação longa incomum. Os efeitos de pico podem ocorrer entre 1 e 6 horas após a administração, fazendo com que o cronograma adequado seja difícil de ser seguido. Ele pode ser considerado para alguma conduta odontológica prolongada (p. ex., > 3 horas). Sugerem-se doses de 2 mg (variando de 0,5 mg a 4 mg) para adultos; está disponível como comprimidos de 0,5 mg ou 2 mg e não é recomendado a pacientes pediátricos.

O midazolam, usado amplamente por via parenteral, também está disponível por formulação oral para uso em pacientes pediátricos. Ele não costuma ser utilizado por via oral em adultos nos Estados Unidos e Canadá. Possui início de ação rápido e de duração curta. Similar ao triazolam, o midazolam oral é contraindicado em paciente que faça uso de eritromicina ou outro inibidor potente da CYP3A4, porque a interação resultante pode levar ao aumento das concentrações plasmáticas de midazolam com subsequente sedação aumentada e prolongada.[28] O efeito de primeira passagem intensa do midazolam leva a grandes diferenças nas recomendações para dosagem parenteral e oral. Para midazolam oral, a dose usual é de 0,5 mg a 0,6 mg/kg, mas doses de 1 mg/kg (até o máximo de 20 mg) têm sido aprovadas.[27]

O alprazolam pode ser administrado para procedimentos mais longos, como alternativa ao lorazepam. O alprazolam (mas não o lorazepam) está sujeito às mesmas interações com a CYP3A4, como o triazolam. A dose comum para adulto é de 0,25 a 0,5 mg. Outros benzodiazepínicos, como flurazepam, oxazepam, temazepam e nitrazepam, podem ser considerados para uso na sedação mínima ou moderada.

Zolpidem e zaleplona. O zolpidem e a zaleplona são sedativos hipnóticos relacionados farmacologicamente com os benzodiazepínicos porque interagem com um subtipo de receptor de benzodiazepínicos (Cap. 13). Eles são similares ao triazolam (também classificados como sedativos hipnóticos) como ansiolítico, sedativo, com início de ação rápida e efeitos de pico que ocorrem em 20 minutos. A sedação prolongada não é problema por causa de sua meia-vida metabólica curta e metabolização em derivados inativos. As possíveis desvantagens são a perda relativa das propriedades anticonvulsivantes e de relaxamento muscular. Algumas dúvidas permanecem com relação a saber se o zolpidem e a zaleplona produzem efeitos ansiolíticos específicos comuns aos benzodiazepínicos. A dose média de um adulto é de 10 mg; o zolpidem e a zaleplona estão disponíveis como comprimidos (zolpidem) e cápsulas (zaleplona) de 5 mg e 10 mg. O zolpidem é caracterizado como fármaco de categoria B com relação à gravidez e pode ser considerado o sedativo oral de escolha para mulheres gestantes. Esses fármacos estão contraindicados em pacientes com hepatopatias.

Álcoois. O hidrato de cloral tem sido amplamente administrado para sedação moderada na Odontologia pediátrica.[16] As desvantagens deste agente são listadas no Capítulo 18. Geralmente, é administrado na forma de xarope, com dose recomendada de 40 a 50 mg/kg, quando administrado isoladamente e não deve exceder 1.000 mg. Embora seja considerado seguro,[2] o hidrato de cloral possui margem de segurança mais estreita que os benzodiazepínicos. Ele também é irritante de mucosa, pode precipitar arritmias cardíacas e produzir recuperações longas demais. Assim como outros sedativos hipnóticos para pacientes pediátricos, o hidrato de cloral não deve ser administrado em domicílio. Está disponível, geralmente, na concentração de 500 mg/5 mL.

Anti-histamínicos. A prometazina é um derivado da fenotiazina, com propriedades anti-histamínicas que é utilizada para sedação mínima e moderada, particularmente em pacientes pediátricos. Além de causar sedação, também são observados efeitos anticolinérgicos e antieméticos. A prometazina também pode apresentar modestas propriedades dopaminérgicas que levam à discinesia em indivíduos sensíveis. A dose recomendada para sedação oral é de 25 a 50 mg em adultos e 0,5 mg a 1 mg/kg em crianças, se administrada isoladamente. A prometazina tem sido utilizada em combinação com opioides e, neste caso, as doses devem ser reduzidas. Ela está disponível na forma de comprimidos (12,5 mg, 25 mg e 50 mg) e xarope na concentração de 6,25 ou 25 mg/mL.

A hidroxizina, o único anti-histamínico aprovado especificamente como fármaco ansiolítico, semelhante à prometazina, induz sedação com efeitos anticolinérgicos e antieméticos. As doses recomendadas variam de 50 mg a 100 mg para adultos, se administrada isoladamente, e 0,65 mg a 1 mg/kg para crianças. Se for administrada em combinação com hidrato de cloral ou com opioide, as doses devem ser reduzidas. Está disponível em comprimidos (10 mg, 25 mg e 50 mg), cápsulas (25 mg, 50 mg e 100

mg) e formulações líquidas (xarope de 10 mg/5 mL e suspensão de 25 mg/mL).

Cetamina. A cetamina é discutida com maiores detalhes posteriormente, porque é primariamente usada por via intramuscular ou intravenosa para induzir anestesia dissociativa, um estado anestésico considerado mais profundo do que a sedação moderada. Tem sido usada oralmente em doses de aproximadamente 6 mg/kg, como pré-medicação (Cap. 18).[1,62]

Opioides. Como descrito no Capítulo 18, os opioides são importantes para sedação profunda e anestesia, mas são muito mais efetivos por via intravenosa que por via oral, em razão de seu elevado metabolismo de primeira passagem.

Sedação Intravenosa

A via intravenosa é o método mais eficiente para alcançar qualquer nível de sedação.[7] As vantagens e desvantagens dessa via de administração estão resumidas na Tabela 48-3.

Vantagens

A via intravenosa possibilita obtenção rápida de concentrações sanguíneas nas quais o fármaco é clinicamente efetivo. A injeção intravenosa leva a período de latência muito curto, que varia de 30 segundos – o tempo que pode levar para ir do local intravenoso ao local de ação no cérebro – a poucos minutos (ou mais longo para fármacos de baixa lipossolubilidade). A capacidade de titular os fármacos e diminuir a probabilidade de superdosagem e potencializar a ação do fármaco rapidamente são outras vantagens. Na prática clínica, o profissional requer 2 a 5 minutos para que o fármaco atinja o nível clínico desejável. Uma vantagem a mais é que o acesso intravenoso patente proporciona a via ideal para a administração do fármaco em situação de emergência.

Desvantagens

Os pacientes devem ser cooperativos para permitir a venopunção. Muitas crianças resistem e a sedação intravenosa para estas é frequentemente indesejável ou impossível. Outra desvantagem dessa via é que o rápido início de ação e os efeitos acentuados do fármaco tendem a ampliar problemas associados à superdosagem ou aos efeitos adversos do fármaco. Como mencionado anteriormente, a administração de sedação intravenosa requer treinamento avançado, em parte porque efeitos adversos podem ocorrer com mais facilidade e com consequências mais graves.

Aplicação clínica

Para sedação intravenosa, o monitoramento deve incluir, no mínimo, saturação de oxiemoglobina, mensuração dos batimentos cardíacos, pressão sanguínea e adequação da respiração.

Benzodiazepínicos. Como também por via oral, os benzodiazepínicos são o grupo ideal de fármacos para induzir a sedação por via intravenosa. O diazepam é lipossolúvel e não solúvel em água, e é formulado com propilenoglicol. Esse veículo muitas vezes é irritante por administração intravenosa e pode levar à tromboflebite.[58] A irritação pode ser diminuída pela administração lenta em veias de grande calibre ou pelo uso de formulação de diazepam dissolvido em emulsão injetável (não disponível atualmente nos Estados Unidos). O diazepam é preparado em solução de 5 mg/mL. O fármaco deve ser injetado lentamente, para efeitos sedativos e ansiolíticos, iniciando-se, em geral, com doses de 2 a 10 mg, embora seja possível ocorrer grande variação de resposta entre os pacientes. A sedação moderada apropriada costuma corresponder à presença de ptose palpebral. Por essa via, o diazepam apresenta início rápido de ação, 30 a 60 segundos, com efeito de pico em aproximadamente 3 minutos. A duração da sedação é dose-dependente, mas com média de aproximadamente 45 a 60 minutos para as doses sedativas. De forma geral, o diazepam é agente eficiente para sedação intravenosa, mas apresenta desvantagens, como eliminação lenta, metabólitos ativos e potencial tromboflebite.

A injeção de midazolam é hidrossolúvel e, quando administrada intravenosamente, não causa irritação venosa. O midazolam é rapidamente eliminado e convertido em metabólitos essencialmente inativos. Após a administração intravenosa, apresenta início de ação rápido, de 30 a 60 segundos, com efeitos de pico após 3 ou 5 minutos, o que pode ser discretamente mais lento do que com o diazepam. A meia-vida de distribuição é muito curta, de 6 a 15 minutos, levando à curta ação de duração, de cerca de 45 minutos. A duração da ação é dose-dependente. Acredita-se que o midazolam é quase três vezes mais potente que o diazepam. A sedação moderada é alcançada com doses de aproximadamente 0,07 mg/kg, injetada lentamente em incrementos de 1 mg. O midazolam é encontrado em concentrações de 1 e 5 mg/mL. A solução de 1 mg/mL é recomendada para sedação moderada para facilitar a precisão da mensuração.

Barbitúricos. Como discutido no Capítulo 18, os barbitúricos apresentam aplicação contínua na indução da anestesia geral, mas são inferiores aos benzodiazepínicos para sedação mínima ou moderada. O pentobarbital, que tem sido utilizado via parenteral, como parte da técnica de Jorgensen, pode ser administrado em doses divididas em até 100 mg. Quando administrado intravenosamente, apresenta ação clínica de pelo menos 2 a 3 horas. Pode ser mais útil para procedimentos odontológicos mais prolongados.

Opioides. As características farmacológicas dos opioides são discutidas no Capítulo 20. Esses fármacos não são utilizados isoladamente para sedação, mas costumam ser administrados para complementar os benzodiazepínicos ou outros sedativos com a finalidade de facilitar a sedação moderada ou, em doses aumentadas, para induzir sedação profunda ou anestesia geral. Eles são úteis para procedimentos dolorosos como aqueles comuns na Odontologia e cirurgia oral. Os opioides classicamente oferecem vantagens de analgesia profunda e sedação com efeitos cardiovasculares mínimos. A duração da ação varia conforma o fármaco. A administração de um opioide deve ser realizada de tal forma que o efeito de pico coincida com a parte mais dolorosa do procedimento.

De forma geral, os pacientes ASA III, como os pacientes com doença cardiovascular significativa e idosos requerem doses mais baixas de opioides que pacientes mais jovens, ASA I ou ASA II. Preocupações específicas com relação aos opioides intravenosos incluem depressão respiratória e rigidez da parede torácica. A síndrome tardia é caracterizada pelo aumento no tônus muscular, levando à rigidez torácica grave. Isso parece ser mais frequente com doses elevadas, com a administração de *bolus* de opioides de ação mais rápida, e em pacientes idosos, além de quando ocorre a administração conjunta do N_2O. A rigidez da parede torácica é tratada com naloxona ou um bloqueador neuromuscular.

Opioides e fármacos comumente relacionados utilizados para sedação incluem fentanila, meperidina, morfina, pentazocina, nalbufina e butorfanol. A fentanila é particularmente indicada para procedimentos de curta duração. A dose para sedação está na ordem de 1μg/kg. Nessa dose, espera-se que sua ação tenha duração de 30 a 60 minutos. As vantagens da fentanila sobre outros opioides incluem estabilidade cardiovascular, duração de ação relativamente curta e ausência de liberação histamínica. A fentanila produz, com maior probabilidade, rigidez da parede torácica.[65] A remofentanila está relacionada com a fentanila e é administrada por infusão intravenosa. Suas desvantagens são o início de ação rápido e a duração muito curta dessa ação.

A meperidina é administrada para sedação em doses de 0,5 a 1 mg/kg, geralmente não excedendo 100 mg. Nessas doses, a meperidina pode ter ação de 1 a 2 horas. Além dos efeitos esperados de analgesia e sedação, observa-se efeito antissialagogo e potencial para induzir taquicardia. É contraindicada em pacientes que fazem uso de inibidores da monoamino-oxidase ou anfetaminas e deve ser utilizada cuidadosamente em pacientes com asma, por causa da potencial deliberação de histamina. Preocupação mais recente é seu potencial de interagir com outros fármacos – inibidores seletivos de captação da serotonina – que podem aumentar a atividade da 5-hidroxitriptamina endógena (serotonina).

A morfina, o primeiro opioide a ser isolado na sua forma pura, é usada para sedação intravenosa em casos que durem mais de 2 horas. Apresenta início de ação lento (efeito de pico de 20 minutos ou mais), tornando as verificações de suas concentrações mais

difíceis, de forma que é administrada inicialmente em doses padrão, como 5 mg, com doses adicionais administradas somente após o fármaco ter sido inativado e de acordo com a necessidade do paciente.

A pentazocina é a mistura agonista-antagonista que resulta em efeito máximo com relação à analgesia e à depressão respiratória. As reações adversas incluem presença de efeitos psicomiméticos, como desorientação, confusão, depressão, alucinações, disforia, diaforese e tontura. Em doses de aproximadamente 0,5 mg/kg, até a dose máxima de 30 mg, espera-se que a pentazocina tenha duração de ação de 1 a 2 horas. A dose de 0,1 mg/kg, até a dose máxima de 10 mg, pode ser considerada viável. Um terceiro agonista-antagonista, o butorfanol, tem sido utilizado para sedação em doses de 0,02 mg/kg, geralmente até a dose máxima de 2 mg.

Técnica de Jorgensen. A técnica de Jorgensen, também conhecida como técnica de Loma Linda, apresenta longo histórico de uso seguro. Essa técnica envolve a administração do pentobarbital aos poucos, até que o paciente esteja minimamente sedado. Nesse ponto, uma solução contendo 25 mg de meperidina e 0,32 mg de escopolamina é administrada na proporção de 1 mL de solução para 20 mg de pentobarbital até o máximo de 5 mL. Os 10% finais da dose do barbiturato base são administrados, logo a seguir. Embora a técnica de Jorgensen clássica seja raramente utilizada hoje em dia, ela provou sua praticidade e a segurança da sedação intravenosa na Odontologia restauradora, quando os fármacos são cuidadosamente mensurados e o paciente permanece responsivo a comandos verbais.

Propofol. O propofol é anestésico geral intravenoso que pode ser utilizado para sedação moderada ou sedação profunda.[53] Esse uso requer infusão cuidadosa na proporção de 25 a 100 μg/kg/min. O fospropofol, profármaco que libera o propofol na hidrólise pela enzima fosfatase alcalina, foi desenvolvido especificamente para sedação intravenosa moderada. Comparado ao propofol, tem início de ação mais lento e duração prolongada.

Dexmedetomidina. A dexmedetomidina é agonista de α-adrenoreceptor de ação central, com propriedades semelhantes à da clonidina. Originalmente indicada para sedação de pacientes intubados em unidades de terapia intensiva, foi aprovada para sedação moderada. Xerostomia, hipotensão e bradicardia são os efeitos adversos mais comuns com esse fámaco. A avaliação inicial da dexmedetomidina administrada na dose de 0,1 μg/kg/min, por 5 minutos, seguida por infusão contínua de 0,2 μg/kg/h demonstrou ser segura e eficiente em pacientes odontológicos.[52]

SEDAÇÃO PROFUNDA E ANESTESIA GERAL

Muitos fármacos descritos para sedação moderada também podem induzir sedação profunda ou anestesia geral. As características desses níveis mais profundos de depressão do SNC estão resumidas na Tabela 48-1. Os fármacos usados somente para anestesia geral, como anestésicos voláteis, são descritos no Capítulo 18. Essas técnicas requerem monitoramento mais avançado do que a sedação moderada. As técnicas utilizadas para sedação profunda são descritas a seguir.

Combinações de Benzodiazepínicos e Opioides

A combinação de midazolam com fentanila mostrou-se eficiente e segura para a indução de sedação moderada.[19,22] Essas mesmas combinações de fármacos, quando administradas em doses mais elevadas ou em pacientes mais susceptíveis também são eficientes para induzir sedação profunda. O uso de diazepam ou midazolam com opioide, como fentanila, meperidina ou morfina, pode proporcionar sedação profunda eficiente. Esses fármacos muitas vezes são combinados ao N_2O-O_2, propofol ou meto-hexital.

Neuroleptanalgesia e anestesia

A neurolepsia, estado induzido por fármacos relacionados com a indiferença ao que está ao redor, foi muito utilizada no passado.[10] Em seu sentido estrito, a neurolepsia é pouco usada atualmente, mas ela a precursora das técnicas de sedação profundas hoje utilizadas. Classicamente, a neuroleptanalgesia foi introduzida com o uso do droperidol, um antipsicótico butirofenônico, em combinação com um opioide, geralmente a fentanila. Esse estado é caracterizado por sonolência, sem inconsciência total, indiferença psicológica, boa analgesia, amnésia e atividade motora diminuída. Quando o droperidol e a fentanila são combinados ao N_2O-O_2, o efeito dominante é a *neuroleptanestesia*. O droperidol, que também apresenta amplo uso como antiemético, é muito menos usado atualmente em função de preocupações governamentais no que diz respeito ao seu potencial com relação a disritmias cardíacas graves, incluindo o prolongamento do intervalo QT e *torsades de pointes*.

Meto-hexital

O meto-hexital, barbitúrico de ação ultracurta, é administrado em pacientes ambulatoriais para sedação profunda ou anestesia geral na Odontologia, mas seu uso tem diminuído desde a introdução do propofol.[44] Pode ser administrado individualmente para procedimentos de duração curta, embora seja administrado com mais frequência em combinação com outros agentes, como os benzodiazepínicos, opioides e a combinação N_2O-O_2.[22] A dose de 1 a 1,5 mg/kg é usada para a indução de anestesia geral, enquanto aumentos de 10 mg podem ser injetados para manutenção da sedação profunda. O uso do meto-hexital é caracterizado por indução mais rápida, recuperação mais rápida e frequência cardíaca aumentada, quando comparado ao tiopental. Suas desvantagens incluem o potencial em causar depressão respiratória, apneia, soluço e tosse. Está contraindicado em pacientes com certas formas de porfiria, como descrito no Capítulo 13.

Propofol

O propofol (Cap. 18) é caracterizado por sua duração de ação curta, mesmo após administrações repetidas ou infusão contínua. A recuperação rápida é uma das suas desvantagens para a sedação ambulatorial e anestesia geral em consultório. O propofol compara-se favoravelmente ao meto-hexital por proporcionar sedação e anestesia em bloqueio regional, dentística ou outros procedimentos curtos. Os efeitos adversos mais frequentes do propofol incluem dor no local de injeção,apneia e hipotensão, quando em elevadas doses.

O propofol tem sido administrado por infusão contínua para sedação moderada na Odontologia.[53] Em função da probabilidade aumentada de induzir sedação profunda ou anestesia geral, é melhor monitorar o paciente nesses estados mais profundos. A dose para indução de anestesia geral é de 2 a 2,5 mg/kg. Se usada isoladamente, a administração de infusão de 25 a 100 μg/kg/min deve promover sedação moderada em adultos saudáveis. Doses semelhantes podem produzir sedação profunda quando utilizadas após injeção de benzodiazepínicos ou opioides.

Cetamina

Além de ser um agenteoral ou intramuscular, a cetamina pode ser administrada de forma intravenosa como um adjuvante à sedação profunda ou anestesia geral. Há quem defenda que a administração de cetamina idolada por infusão intravenosa de baixa dose pode promover analgesia, amnésia e sedação.[7] Como agente para anestesia geral, a cetamina é administrada na dose de 1 a 2 mg/kg de forma intravenosa ou de 5 a 10 mg/kg de forma intramuscular. Para sedação ou analgesia, as doses sugeridas são de 200 a 750 μg/kg intravenosa, seguida por 5 a 20 μg/kg/min como infusão contínua, ou de 2 a 4 mg/kg, se intramuscular.

AGENTES DE REVERSÃO

Estão disponíveis antagonistas específicos para opioides e benzodiazepínicos.

Naloxona

Como descrito nos Capítulos 18 e 20, a naloxona é o agente de reversão para analgésicos opioides. A indicação primária é o tra-

tamento da depressão respiratória induzida por opioide, rigidez torácica ou sedação profunda excessiva. O fármaco apresenta efeito de pico em 5 a 15 minutos, com duração de ação de 45 minutos. A naloxona deve ser utilizada com precaução. Uma preocupação em particular é assinalada com relação à pacientes com irritabilidade cardíaca ou dependência de opioides. Com seu uso, foram relatadas convulsões, alterações na pressão sanguínea, taquicardia ventricular e fibrilação ventricular. As doses terapêuticas são mais bem controladas com administração lenta, em incrementos de 0,1 mg, frequentemente com a dose final de 0,4 a 0,8 mg em casos de superdosagem verdadeira pelos opioides. A duração da ação é curta, havendo o perigo de o efeito antagonista da naloxona encerrar-se antes do efeito agonista do opioide, resultando em retorno das dificuldades respiratórias. Após a administração da naloxona, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado por 1 hora ou mais, dependendo do opioide que foi antagonizado.

Flumazenil

O flumazenil é antagonista de receptor benzodiazepínico específico que, isolado, exerce pouco efeito. Quando administrado para reverter depressão do SNC induzida por benzodiazepínico, no entanto, ele causa reversão rápida da inconsciência, sedação, amnésia e disfunção psicomotora. Na presença de elevada dose de agonista, o flumazenil primeiro reverte a perda de consciência e a depressão respiratória, mas sonolência e amnésia podem persistir. Esses dois últimos sinais diminuem após doses mais elevadas de flumazenil. O início é rápido, com efeito de pico que ocorre em 1 a 3 minutos. A duração da ação é dose-dependente, em função do agonista específico a ser revertido e de quanto foi administrado. Doses incrementais de 0,1 a 0,2 mg de flumazenil intravenoso (mais de 3 mg) podem ser utilizadas. Relatos indicam que 3 mg podem proporcionar 45 a 90 minutos de antagonismo.

O flumazenil parece ter poucos efeitos adversos, além da possibilidade importante de voltar a sedação. As sequelas cardiovasculares adversas, algumas vezes observadas com a naloxona após reversão de superdosagem de opioides, não ocorre com o flumazenil. Agitação e cefaleia foram relatadas. Convulsões ocorreram em pacientes epiléticos que faziam uso de benzodiazepínicos para essa patologia. Pacientes que fazem uso de medicações que podem causar tontura, como antidepressivos tricíclicos, também podem ser susceptíveis a convulsões. O flumazenil está indicado quando a reversão rápida da ação agonista do benzodiazepínico é necessária. Assim como qualquer agente de reversão, o potencial para retorno da sedação indica que, sempre que esse agente for utilizado para tratar de a emergência, o paciente deve ser monitorado durante a recuperação além da duração da ação do flumazenil.

RESUMO

O progresso significativo da ciência na Odontologia resultou em importantes avanços na prevenção e no tratamento de cáries e doença periodontal. No entanto, muitos pacientes não se beneficiam da Odontologia moderna porque sentem medo ou ansiedade com relação ao tratamento odontológico. Os cirurgiões-dentistas que são capazes de usar as técnicas discutidas nesse capítulo apresentam capacidade de exercer a Odontologia de maneira compatível com esses pacientes. Os pacientes merecem e esperam ser tratados o mais atraumaticamente possível e a administração de fármacos selecionados criteriosamente pode ajudar a alcançar essa meta.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Alfonzo-Echeverri EC, Berg JH, Wild TW, et al: Oral ketamine for pediatric outpatient dental surgery sedation. *Pediatr Dent* 15:182-185, 1993.
2. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs and Committee on Environmental Health: Use of chloral hydrate for sedation in children. *Pediatrics* 92:471-473, 1993.
3. American Dental Association: Guidelines for teaching the comprehensive control of anxiety and pain in dentistry, Chicago, 2007, American Dental Association.
4. Ayer WA Jr, Domoto PK, Gale EN, et al: Overcoming dental fear: strategies for its prevention and management. *J Am Dent Assoc* 107:18-27, 1983.
5. Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editors: C*linical anesthesia*, ed 5, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins.
6. Becker DE, Bennett CR: Intravenous and intramuscular sedation. In Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors: *Management of pain and anxiety in the dental office*, Philadelphia, 2002, Saunders.
7. Bennett CR: Dissociative-sedation: a new concept. C*ompendium* 11:34, 36-38, 1990.
8. Berggren U, Meynert G: Dental fear and avoidance: causes, symptoms, and consequences. *J Am Dent Assoc* 109:247-251, 1984.
9. Berthold CW, Schneider A, Dionne RA: Using triazolam to reduce dental anxiety. *J Am Dent Assoc* 124:58-64, 1993.
10. Bissonnette B, Swan H, Ravussin P, et al: Neuroleptanesthesia: current status. C*an J Anesth* 46:154-168, 1999.
11. Chanpong B, Haas DA, Locker D: Need and demand for sedation or general anesthesia in dentistry: a national survey of the Canadian population. *Anesth Prog* 52:3-11, 2005.
12. Clark M, Brunick A: Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation, ed 3, St Louis, 2008, Mosby.
13. Corah NL, Gale EN, Illig SJ: Assessment of a dental anxiety scale. *J Am Dent Assoc* 97:816-819, 1978.
14. Coté CJ: Sedation for the pediatric patient: a review. *Pediatr Clin North Am* 41:31-58, 1994.
15. Coté CJ, Karl HW, Notterman DA, et al: Adverse sedation events in pediatrics: analysis of medications used for sedation. *Pediatrics* 106:633-644, 2000.
16. Coté CJ, Notterman DA, Karl HW, et al: Adverse sedation events in pediatrics: a critical incident analysis of contributing factors. *Pediatrics* 105:805-814, 2000.
17. DeFord WH: Lectures on general anesthetics in dentistry, Kansas City, MO, 1908, John T Nolde.
18. Dionne RA, Driscoll EJ, Gelfman SS, et al: Cardiovascular and respiratory response to intravenous diazepam, fentanyl, and methohexital in dental outpatients. *J Oral Surg* 39:343-349, 1981.
19. Dionne RA, Gift HC: Drugs used for parenteral sedation in dental practice. *Anesth Prog* 35:199-205, 1988.
20. Dionne RA, Goldstein DS, Wirdzek PR: Effects of diazepam premedication and epinephrine-containing local anesthetic on cardiovascular and plasma catecholamine responses to oral surgery. *Anesth Analg* 63:640-646, 1984.
21. Dionne RA, Gordon SM, McCullagh LM, et al: Assessing the need for anesthesia and sedation in the general population. *J Am Dent Assoc* 129:167-173, 1998.
22. Dionne RA, Yagiela JA, Moore PA, et al: Comparing efficacy and safety of four intravenous sedation regimens in dental outpatients. *J Am Dent Assoc* 132:740-751, 2001.
23. Dionne RA, Yagiela JA, Coté CJ, et al: Balancing efficacy and safety for the use of oral sedation in dental outpatients, *J Am Dent Assoc* 137:502-513, 2006.
24. Gift H: Issues to consider in the control of acute pain, fear and anxiety. In Dionne RA, Phero JC, editors: *Management of pain and anxiety in dental practice*, New York, 1991, Elsevier Science.
25. Goodson JM, Moore PA: Life-threatening reactions after pedodontic sedation: an assessment of narcotic, local anesthetic, and antiemetic drug interaction. *J Am Dent Assoc* 107:239-245, 1983.
26. Greenblatt DJ, Harmatz JS, Shapiro L, et al: Sensitivity to triazolam in the elderly. *N Engl J Med* 324:1691-1698, 1991.
27. Haas DA, Nenniger SA, Yacobi R, et al: A pilot study of the efficacy of oral midazolam for sedation in paediatric dental patients. *Anesth Prog* 43:1-8, 1996.
28. Hersh EV: Adverse drug interactions in dental practice: interactions involving antibiotics. *J Am Dent Assoc* 130:236-251, 1999.
29. Jackson DL, Milgrom P, Heacox GA, et al: Pharmacokinetics and clinical effects of multidose sublingual triazolam in healthy volunteers. *J Clin Psychopharmacol* 26:4-8, 2006.
30. James SJ, Cutler P, Melnyk S, et al: Metabolic biomarkers of increased oxidative stress and impaired methylation capacity in children with autism. *Am J Clin Nutr* 80:1611-1617, 2004.
31. Jastak JT, Orendurff D: Recovery from nitrous sedation. *Anesth Prog* 22:113-116, 1975.
32. Jastak JT, Pallasch T: Death after chloral hydrate sedation: report of case. *J Am Dent Assoc* 116:345-348, 1988.
33. Jastak JT, Peskin RM: Major morbidity or mortality from office anesthetic procedures: a closed-claim analysis of 13 cases. *Anesth Prog* 38:39-44, 1991.

34. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN, et al: Preemptive analgesia: clinical evidence of neuroplasticity contributing to postoperative pain. *Anesthesiology* 77:439-446, 1992.
35. Kaufman E, Hargreaves KM, Dionne RA: Comparison of oral triazolam and nitrous oxide with placebo and intravenous diazepam for outpatient premedication. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 75:156-164, 1993.
36. Kleinknecht RA, Thorndike RM, McGlynn FD, et al: Factor analysis of the dental fear survey with cross-validation. *J Am Dent Assoc* 108:59-61, 1984.
37. Korttila K, Ghoneim MM, Jacobs L, et al: Time course of mental and psychomotor effects of 30 per cent N2O during inhalation and recovery. *Anesthesiology* 54:220-226, 1981.
38. Krippaehne JA, Montgomery MT: Morbidity and mortality from pharmacosedation and general anesthesia in the dental office. *J Oral Maxillofac Surg* 50:691-698, 1992.
39. Leelataweedwud P, Vann WF: Adverse events and outcomes of conscious sedation for pediatric patients: study of an oral sedation regimen. *J Am Dent Assoc* 132:1531-1539, 2001.
40. Liddell A: Personality characteristics versus medical and dental experiences of dentally anxious children. *J Behav Med* 13:183-194, 1990.
41. Liddell A, Ackerman C, Locker D: What dental phobics say about their dental experiences. *J Can Dent Assoc* 56:863-866, 1990.
42. Lytle JJ, Stamper EP: The 1988 survey of the Southern California Society of Oral and Maxillofacial Surgeons. *J Oral Maxillofac Surg* 47:834-842, 1989.
43. Malamed SF: Sedation: a guide to patient management, ed 4, St Louis, 2003, Mosby.
44. Martone CH, Nagelhout J, Wolf SM: Methohexital: a practical review for outpatient dental anesthesia. *Anesth Prog* 38:195-199, 1991.
45. McQuay HJ, Carroll D, Moore RA: Postoperative orthopaedic pain—the effect of opiate premedication and local anaesthetic blocks. *Pain* 33:291-295, 1988.
46. Merskey H: Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain* 6:249-252, 1979.
47. Milgrom P, Coldwell SE, Getz T, et al: Four dimensions of fear of dental injections. *J Am Dent Assoc* 128:756-762, 1997.
48. Milgrom P, Weinstein P, Kleinknecht R, et al: Treating fearful dental patients: a patient management handbook, Reston, VA, 1995, Reston.
49. Mills MP: Periodontal implications: anxiety. *Ann Periodontol* 1:358-389, 1996.
50. Moore PA, Houpt M: Sedative drug therapy in pediatric dentistry. In Dionne RA, Phero JC, editors: *Management of pain and anxiety in dental practice*, New York, 1991, Elsevier Science.
51. Nkansah PJ, Haas DA, Saso JA: Mortality incidence in outpatient anesthesia for dentistry in Ontario. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 83:646-651, 1997.
52. Ogawa S, Seino H, Ito H, et al: Intravenous sedation with low-dose dexmedetomidine: its potential for use in dentistry. *Anesth Prog* 55:82-88, 2008.
53. Oei-Lim LB, Vermeulen-Cranch DME, Bouvy-Berends ECM: Conscious sedation with propofol in dentistry. *Br Dent J* 170:340-342, 1991.
54. Pawlicki RE: Psychological/behavioral techniques in managing pain and anxiety in the dental patient. In Dionne RA, Phero JC, editors: *Management of pain and anxiety in dental practice*, New York, 1991, Elsevier Science.
55. Poswillo DE: General anaesthesia, sedation and resuscitation in dentistry. Report of an expert working party, London, 1990, Standing Dental Advisory Committee.
56. Rothschild AJ: Disinhibition, amnestic reactions, and other adverse reactions secondary to triazolam: a review of the literature. *J Clin Psychiatry* 53(Suppl):69-79, 1992.
57. Rubin JG, Slovin M, Krochak M: The psychodynamics of dental anxiety and dental phobia. *Dent Clin North Am* 32:647-656, 1988.
58. Schou Olesen A, Hüttel MS: Local reactions to i.v. diazepam in three different formulations. *Br J Anaesth* 52:609-611, 1980.
59. Scott DS, Hirschman R: Psychological aspects of dental anxiety in adults. *J Am Dent Assoc* 104:27-31, 1982.
60. Selzer RR, Rosenblatt DS, Laxova R, et al: Adverse effect of nitrous oxide in a child with 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase deficiency. *N Engl J Med* 349:45-50, 2003.
61. Smith TA, Heaton LJ: Fear of dental care: are we making any progress? *J Am Dent Assoc* 134:1101-1108, 2003.
62. Stewart KG, Rowbottom SJ, Aitken AW, et al: Oral ketamine premedication for paediatric cardiac surgery—a comparison with intramuscular morphine (both after oral trimeprazine). *Anaesth Intensive Care* 18:11-14, 1990.
63. Trapp LD: Pharmacologic management of pain and anxiety. In Stewart RE, Barber TK, Troutman KC, et al, editors: *Pediatric dentistry: scientific foundations and clinical practice*, St Louis, 1982, Mosby.
64. Upton LG, Robert RC Jr: Hazard in administering nitrous oxide analgesia: report of case. *J Am Dent Assoc* 94:696-697, 1977.
65. Vaughn RL, Bennett CR: Fentanyl chest wall rigidity syndrome—a case report. *Anesth Prog* 28:50-51, 1981.
66. Weiner AA: Dental anxiety: differentiation, identification and behavioral management. *J Can Dent Assoc* 58:580-585, 1992.
67. Wong MKS, Jacobsen PL: Reasons for local anesthesia failures. *J Am Dent Assoc* 123:69-73, 1992.
68. Woolf CJ, Chong M-S: Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 77:362-379, 1993.
69. Yagiela JA: Making patients safe and comfortable for a lifetime of dentistry: frontiers in office-based sedation. *J Dent Educ* 65:1348-1356, 2001.

BIBLIOGRAFIA

American Academy of Pediatrics and the American Academy of Pediatric Dentistry: Guideline for monitoring and management of pediatric patients during and after sedation for diagnostic and therapeutic procedures, Adopted 2006. Available at: http://www.aapd.org/media/Policies_Guidelines/G_Sedation.pdf. Accessed January 11, 2010.

American Dental Association: Guidelines for the use of sedation and general anesthesia by dentists, Adopted 2007. Available at: http://www.ada.org/prof/resources/positions/statements/anesthesia_guidelines.pdf. Accessed January 11, 2010.

Clark M, Brunick A: Handbook of nitrous oxide and oxygen sedation, ed 3, St Louis, 2008, Mosby.

Dionne RA, Phero JC, Becker DE, editors: *Management of pain and anxiety in the dental office*, Philadelphia, 2002, Saunders.

Malamed SF: Sedation: a guide to patient management, ed 4, St Louis, 2003, Mosby.

CAPÍTULO 49

Profilaxia Antibiótica

THOMAS J. PALLASCH

A discussão deste capítulo é tão baseada em evidências quanto possível em uma área na qual a evidência estabelecida por meio de estudos observacionais e ensaios controlados aleatórios é limitada ou inexistente, e na qual a opinião dos especialistas frequentemente reina com total desconsideração de qualquer evidência disponível. A antibioticoprofilaxia tem sido utilizada para "prevenir" acusações de que tudo foi feito para o paciente, na esperança de impedir litígios de má-prática. Esta prática conduziu ao exagero no uso de antibióticos para a medicina defensiva, com consequentes efeitos adversos e aumento da resistência microbiana para os quais os queixosos advogados, consistentemente, recusam-se a assumir a responsabilidade. Geralmente, a justificativa de antibioticoprofilaxia para a prevenção das infecções generalizadas ou cirúrgicas baseia-se em sinais substitutos que não refletem a real situação clínica. A profilaxia antibiótica pode reduzir as bacteremias associadas ao tratamento dentário, mas isto não prova que também reduza a endocardite infecciosa (EI).[93]

As diretrizes de 2007 da American Heart Association (AHA) para a Prevenção da Endocardite Infecciosa foram assiduamente revisadas, particularmente a associação alegada entre procedimentos de tratamento dentário e EI e a eficácia da profilaxia antibiótica para a prevenção de EI, juntamente com recomendações baseadas na evidência atual.[93] Parte desta evidência não será repetida neste capítulo e o leitor deve ser encorajado a consultar o documento original.[93] Outros excelentes e exaustivos estudos analisaram a base da profilaxia antibiótica para dispositivos cardiovasculares não valvulares,[9] próteses articulares e outras situações associadas a antibioticoprofilaxia controversa[46,56] e, finalmente, a base de tudo — "a teoria da infecção focal."[59]

Assinalam-se, repetidamente, preocupações sobre o risco *versus* benefício dos betalactâmicos como agentes profiláticos e o risco de choque anafilático,[58] particularmente se a profilaxia antibiótica para a prevenção de EI não produz efeito. Além disso, surgiram dados que demonstram que a profilaxia cirúrgica nos hospitais está associada ao aumento do risco de infecção por *Clostridium difficile*,[14] e o uso hospitalar e comunitário de antibióticos acentua a colonização por *Staphylococcus aureus* resistentes à meticilina.[85]

PRINCÍPIOS DA PROFILAXIA ANTIBIÓTICA

A profilaxia antibiótica é indicada se a infecção a ser evitada for comum, porém não fatal, ou se for rara mas implicar em taxa de mortalidade inaceitavelmente elevada.[6] Os princípios da antibioticoprofilaxia foram estabelecidos de 30 a 40 anos atrás, mas, de modo geral, não têm sido valorizados.[52,60,83,90] Estes princípios são os seguintes: (1) risco satisfatório e relação custo/benefício cujo benefício para o paciente seja significativamente superior aos riscos médicos e financeiros, (2) o antibiótico deve atingir elevadas concentrações no local-alvo (sangue ou tecido) antes do início da bacteremia ou cirurgia, (3) deve ser empregada dose de ataque do antibiótico (2 a 4 vezes a dose de manutenção), (4) o antibiótico escolhido deve ser eficaz contra o provável microrganismo causador da infecção, e (5) o antibiótico é mantido somente enquanto persistir contaminação microbiana no ou do local operatório.[58,83,90]

Os efeitos adversos da profilaxia antibiótica incluem (1) alergia e toxicidade, (2) superinfecção (início de uma nova infecção durante o tratamento de outra), (3) seleção de organismos resistentes ao antibiótico, e (4) indução de transferência de genes de resistência.[56-58] As contraindicações à profilaxia antibiótica são as seguintes: (1) um grupo de risco não pode ser suficientemente definido para prevenir o exagero e abuso da profilaxia antibiótica, (2) a eficácia da profilaxia é muito limitada ou não confiável, (3) a bacteremia a ser evitada raramente é a causa da infecção, e (4) a profilaxia é direcionada a todo e qualquer patógeno microbiano potencial, em vez da colonização de um único patógeno.[56,58] A antibioticoprofilaxia é, principalmente, direcionada a duas situações clínicas: (1) para prevenir bacteremia generalizada e (2) para evitar infecções pós-operatórias. A ciência que sustenta estas situações é limitada ou essencialmente inexistente.

PREVENÇÃO DE INFECÇÕES GENERALIZADAS

Com o advento das diretrizes para prevenção de endocardite da AHA de 2007,[93] do Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy (BSAC)[24] e do National Institute of Health and Clinical Excellence (NICE) da Inglaterra,[82] as indicações para profilaxia da EI foram reduzidas para poucas situações ou, no caso das recomendações do NICE, para nenhuma. O Quadro 49-1 lista estas indicações de acordo com a AHA. Não há nenhuma para o NICE, porque esta organização não encontrou nenhuma evidência para qualquer profilaxia, incluindo a da EI. O Quadro 49-2 lista as conclusões gerais da AHA e o Quadro 49-3 enumera as condições cardiovasculares e não cardiovasculares para as quais não há evidência de benefício da profilaxia antibiótica.

Uma revisão sistemática da literatura feita por Lockhart e colaboradores[46] concluiu que a evidência para antibioticoprofilaxia consiste essencialmente na opinião do "especialista" (citações do autor) ou em estudos de casos com concordância geral de que tal profilaxia não é útil nem efetiva e, em alguns casos, é potencialmente danosa. Estas situações incluem valvas cardíacas naturais; próteses valvares cardíacas e marca-passos; próteses articulares de quadril, joelho e ombro; fístulas de diálise renal; enxertos vasculares; imunossupressão secundária ao câncer ou quimioterapia antineoplásica; lúpus eritematoso sistêmico; e diabetes insulino-dependente tipo I.

QUADRO **49-1**

Recomendações das Diretrizes de 2007 da American Heart Association sobre Prevenção da Endocardite

Procedimentos Dentários nos quais a Profilaxia da Endocardite É Recomendada

Todos os procedimentos dentários que envolvem a manipulação do tecido gengival ou da região periapical do dente ou perfuração da mucosa oral*

Condições Cardíacas Associadas ao Risco Elevado de Efeitos Adversos de Endocardite nas quais a Profilaxia nos Procedimentos Dentários É Razoável

- Valvas cardíacas protéticas ou material protético usado para reparo da valva cardíaca
- EI prévia
- DCC†
- DCC cianótica não reparada, incluindo derivações e condutos paliativos
- Defeito cardíaco congênito completamente reparado com material ou dispositivo protético, colocado por cirurgia ou intervenção com cateter, durante os primeiros seis meses após o procedimento‡
- DCC reparada com defeitos residuais no local ou adjacente ao local de um reparo protético ou dispositivo protético (com inibição da endotelização)
- Recipientes cardíacos transplantados que desenvolvem valvulopatia cardíaca

Esquemas de Profilaxia Oral antes do Procedimento Dentário em Situações de Risco Elevado

Dose única 30-60 minutos antes do procedimento

	AGENTE	ADULTOS	CRIANÇA
Oral	Amoxicilina	2 g	50 mg/kg
Alérgico às penicilinas ou ampicilina	Cefalexina§ *ou* Clindamicina *ou* Azitromicina *ou* claritromicina	2 g 600 mg 500 mg	50 mg/kg 20 mg/kg 15 mg/kg
Alérgico às penicilinas ou ampicilina e impossibilitado de tomar medicação oral	Cefazolina *ou* ceftriaxona *ou* Clindamicina	1 g IM ou IV 600 mg IM ou IV	50 mg/kg IM ou IV 20 mg/kg IM ou IV

Extraído de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and the Quality Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, *Circulation* 116:1736-1754, 2007.

* Os seguintes procedimentos e eventos não necessitam de profilaxia: injeções anestésicas rotineiras em tecido não infectado, realização de radiografias dentárias, colocação de aparelhos protéticos removíveis ou ortodônticos, ajuste de aparelho ortodôntico, colocação de braquetes ortodônticos, esfoliação de dentes decíduos, e sangramento oriundo de traumatismo nos lábios ou na mucosa oral.

† Exceto para as condições listadas, a profilaxia antibiótica não é mais recomendada para qualquer outra forma de DCC.

‡A profilaxia é razoável, pois a endotelização do material protético ocorre dentro de seis meses após o procedimento.

§ As cefalosporinas não devem ser utilizadas em um indivíduo com história de anafilaxia, angioedema ou urticária às penicilinas ou ampicilina.

DCC, Doença cardíaca congênita; *EI,* endocardite infecciosa; *IM,* intramuscular; *IV,* intravenosa.

Uma revisão por Baddour e colaboradores[9] concluiu que não há evidência que apoie a profilaxia antibiótica antes do tratamento dentário para pacientes com enxertos arteriais, marcapassos cardíacos e desfibriladores implantados, placas carotídeas de Dacron, dispositivos de auxílio ao ventrículo esquerdo, e *stents* periféricos ou de artérias coronárias. Ainda há considerável confusão no que diz respeito à antibioticoprofilaxia prévia ao tratamento dentário em pacientes com múltiplos dispositivos protéticos ortopédicos. As recomendações da American Dental Association (ADA) de 1997 e 2003 e as da American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS) claramente alertam que: "Atualmente nenhuma evidência apoia a postura de que é necessária a profilaxia antibiótica prévia ao tratamento dentário para evitar infecções hematogênicas em pacientes com próteses articulares totais".[1,2] A confusão com relação ao uso da profilaxia para certos pacientes imunocomprometidos e para pacientes com menos de dois anos de implantação do dispositivo é discutida subsequentemente.

História da Endocardite e Profilaxia Antibiótica

A profilaxia antibiótica para evitar EI teve início em 1955, com base em dados limitados em animais, mas primariamente na suposição de que se os antibióticos tratam infecções, eles devem certamente preveni-las. A profilaxia da EI surgiu da observação de que o tratamento dentário estava associado a taxas mais elevadas de bacteremia, apesar de já se saber naquela época que as atividades diárias também geravam bacteremias em igual intensidade. A ênfase na possível prevenção seria compreensível considerando que na era pré-antibiótica, a EI em todas as suas formas (aguda, subaguda e crônica) era universalmente fatal, sendo a única questão o quão breve o paciente iria morrer.

Atualmente, a maioria dos estudos sobre a antibioticoprofilaxia antes do tratamento dentário mostrou redução, mas não eliminação, destas bacteremias. Ainda não se sabe quantas bactérias (tamanho do inóculo) são necessárias para induzir EI. Também foi suposto que, se houvesse redução das bacteremias, a endocardite poderia ser prevenida. Nunca houve quaisquer dados que apoiassem esta suposição; no entanto, milhares de processos judiciais foram encaminhados com alegação de negligência contra dentistas, os quais, juntamente com suas seguradoras, tiveram que transferir milhões de dólares para o paciente que alegava o desenvolvimento de EI. Esta hipótese foi expandida para promover a antibioticoprofilaxia na prevenção de infecções de próteses articulares ortopédicas. A alegação relacionada com muitas outras doenças generalizadas apoia uma observação de 100 anos: "A endocardite esclerosante prévia foi causada, na maioria dos casos, por microrganismos da boca."[8]

Esta teoria de que as bacteremias generalizadas foram a causa de doenças em locais anatomicamente distantes foi incorporada na teoria da infecção focal. Por volta do século XX, a teoria da infecção focal propunha que um foco de infecção (uma área confinada contendo bactérias) disseminava estes microrganismos e seus produtos no sangue para locais distantes onde uma nova infecção se originava.[59] Estes focos de infecção estavam localizados principalmente na boca, nas tonsilas e na vesícula biliar e foram considerados como responsáveis por uma miríade de doenças, incluindo artrite, neuralgia, mialgia, asma, câncer, pancreatite, doença tireoidiana e "doenças nervosas" de todos os

QUADRO **49-2**

Conclusões da American Heart Association

Razões Primárias para Revisão das Diretrizes da Profilaxia da Endocardite Infecciosa

A EI apresenta muito maior probabilidade de resultar da exposiçao frequente a bacteremias casuais associadas às atividades diárias do que da bacteremia causada pelo procedimento dentário, do trato GI ou do trato GU.

A profilaxia pode prevenir poucos casos de EI, se algum, em indivíduos submetidos a procedimento dentário, do trato GI ou do trato GU.

O risco dos eventos associados a antibiótico excede os benefícios, se há algum, da terapia com profilaxia antibiótica.

A manutenção de saúde perfeita e higiene oral pode reduzir a incidência de bacteremia nas atividades diárias e é mais importante do que a profilaxia antibiótica no procedimento dentário para reduzir o risco de EI.

Resumo das Principais Alterações do Documento Atualizado

A bacteremia resultante das atividades diárias tem muito mais probabilidade de causar EI do que a bacteremia associada ao tratamento dentário.

Somente casos muito raros de EI podem ser prevenidos pela profilaxia antibiótica, mesmo que a profilaxia seja 100% efetiva.

A profilaxia antibiótica não é recomendada com base somente no risco de vida aumentado com a aquisição de EI.

As recomendações para profilaxia da EI são limitadas somente às condições do Quadro 49-1.

A profilaxia antibiótica não é mais recomendada para qualquer forma de DCC, exceto para as condições listadas no Quadro 49-1.

A profilaxia antibiótica é razoável para todos os procedimentos dentários que envolvam a manipulação dos tecidos gengivais ou região periapical dos dentes ou perfuração da mucosa oral somente para pacientes com condições cardíacas subjacentes associadas ao prognóstico mais adverso da EI (Quadro 49-1).

Extraído de Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and the Quality Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, *Circulation* 116:1736-1754, 2007.
DCC, Doença Cardíaca Congênita; *GI*, gastrintestinal; *GU*, geniturinário; *EI,* endocardite infecciosa.

QUADRO **49-3**

Condições Médicas nas quais a Profilaxia Antibiótica não É Recomendada antes do Tratamento Dentário

Enxertos arteriais
Asplenia
Implantes de mama e pênis
Marca-passos cardíacos e desfibriladores implantados
Sutura cardíaca de algodão
Derivações de fluido cerebroespinal
Alterações do colágeno e mieloproliferativas*
Cateteres de contador pulsátil
Placas carotídeas de Dacron
Dispositivos para patência do ducto arterial, defeito do septo atrial ou defeito do septo ventricular
Diabetes melito
Valvulopatia de fen-pen†
Telangectasia hemorrágica hereditária
Vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida
Imunossupressão secundária à quimioterapia do câncer ou câncer
Balões intraaórticos
Dispositivos de auxílio ao ventrículo esquerdo
Pinos e parafusos ortopédicos
Próteses articulares ortopédicas
Stents vasculares periféricos ou da artéria coronária
Derivação de diálise renal
Transplantes de órgãos sólidos sem valvulopatia
Corações totalmente artificiais
Dispositivos de fechamento vascular
Filtros de veia cava

Dados extraídos das referências 9, 46, 56 e 59.
*Lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlos, síndrome de Hurler, pseudoxantoma elástico, *policitemia vera*, trombocitopenia essencial.
†Fenfluramina-fentermina.

tipos.[59] Após a perda de milhões de dentes, tonsilas e vesículas biliares, a teoria da infecção focal enfraqueceu nos anos de 1930 e 1940, ressurgindo apenas nos dias atuais como sendo a causa da sarcoidose, esclerose múltipla, esclerose lateral amiotrófica, *miastenia gravis*, síndrome de Tourrette e outras doenças por infecções focais. A "conexão oral-sistêmica" é outro ressurgimento da teoria da infecção focal, com tanta "evidência" quanto no passado, mas com um grupo ainda mais amplo de doenças associadas, incluindo doença cardiovascular, prematuridade, diabetes melito e doença de Alzheimer.[59]

A EI é infecção bacteriana ou fúngica de uma ou mais valvas cardíacas (aórtica, mitral, tricúspide ou pulmonar) ou da parede do endocárdio. A patologia primária é a formação de vegetações valvulares compostas de fibrina e plaquetas resultantes dos fluxos anormais de sangue que lesam as valvas ao longo do tempo e formam estas vegetações, que se tornam infectadas por microrganismos do sangue (bacteremias, fungemias). A maioria das EI é causada por estafilococos e estreptococos por causa de sua habilidade de adesão a superfícies por meio de várias moléculas de adesão.[93]

A justificativa da profilaxia antibiótica para prevenção da EI com valvulopatia cardíaca tem sido (1) certos defeitos cardíacos que predispõem à endocardite, (2) a maioria dos micróbios causadores de EI são susceptíveis aos antibióticos, (3) o risco de bacteremias é acentuado por certos procedimentos médicos e dentários invasivos, (4) a profilaxia antibiótica reduz a incidência e magnitude de tais bacteremias, e (5) os antibióticos previnem a adesão das bactérias às valvas cardíacas lesadas ou a sua multiplicação após esta adesão.[57,58,93] Estas suposições ainda são válidas para os indivíduos com risco elevado de EI e valvas cardíacas lesadas, mas se tornou cada vez mais óbvio que a sensibilidade bacterêmica rotineira aos antibióticos é atualmente improvável, que a redução das bacteremias não reduz a EI e que as bacteremias associadas às atividades diárias têm maior probabilidade para produzir EI que as poucas consultas odontológicas anuais. A ausência de evidência do tratamento dentário como causa de EI, de infecções em próteses articulares (IPA), abscessos cerebrais (AC) e outras infecções potencialmente bacterêmicas tem sido confrontada por vários indivíduos desde os meados dos anos 1970,[55] e isto resultou nas novas diretrizes da AHA, da BSAC e da NICE. A razão e a ciência finalmente prevaleceram após 100 anos.

BASE CIENTÍFICA PARA A PROFILAXIA ANTIBIÓTICA

Dados Incluídos nas Diretrizes da American Heart Association

A declaração da AHA de 2007 para a prevenção de EI foi um documento extensivamente revisado. Vinte e três membros do Grupo de Elaboração; vários revisores internos e externos e todos os membros do Science and Advisory Group da AHA, totalizando cerca de 70 especialistas, incluindo cardiologistas, infectologistas e dentistas estavam envolvidos. A declaração da AHA foi reforçada pelo American College of Cardiology, pela Infectious Diseases Society of America, pela American Academy of Dermatology, pela American Academy of Pediatrics, pela International Society of Chemotherapy for Infection and Câncer, pela Pediatric Infectious Disease Society e pela American Dental Association. A discussão a seguir resume os achados da AHA e apresenta dados relevantes.

O conceito predominante que guiou o desenvolvimento das diretrizes para prevenção da endocardite da AHA 2007 foi que a profilaxia não deveria mais basear-se no risco de adquirir endocardite, mas sim no risco mais elevado de resultado adverso da EI. O risco de morbidade grave e mortalidade elevada é muito maior no paciente com prótese valvar cardíaca do que no paciente com valva aórtica bicúspide infectado pelo estreptococo do grupo viridans (EGV). Este risco mais elevado não significa que a profilaxia antibiótica tenha melhor possibilidade para prevenir EI no paciente com prótese valvar, mas apenas que as sequelas patológicas são maiores e que na possibilidade remota de a profilaxia funcionar, vale a pena a tentativa. Esta conclusão baseou-se em revisão extensa da literatura sobre EI no que diz respeito à sua etiologia, aos fatores causais, à fisiopatologia e aos fatores de risco de aquisição. Ênfase particular foi dada no papel das bacteremias associadas ao tratamento dentário como causa da EI e no papel da antibioticoprofilaxia na sua prevenção. O documento também incluiu ampla discussão das várias recomendações da AHA ao longo dos anos desde 1955 e sua progressão até a presente forma.

Essencialmente, as diretrizes afirmam que não há evidência de eficácia da profilaxia antibiótica na prevenção da EI associada a procedimentos dentários, que o risco de bacteremias pelas atividades diárias é mais elevado do que o associado ao tratamento dentário e que tais procedimentos implicam baixíssimo risco de EI. Além disso, estas diretrizes claramente afirmam o seguinte: (1) não há evidência de que a incidência de EI seja maior com uma bacteremia de magnitude mais elevada, (2) o papel da duração das bacteremias é incerto, (3) a relação presumida entre má higiene oral e risco de EI é controversa, (4) o sangramento de um procedimento dentário é preditor não confiável de bacteremia e (5) nenhum dado indica que a redução da bacteremia com amoxicilina reduza o risco ou previna EI. A taxa de risco absoluto para EI de um único procedimento dentário variou entre 100.000 a um milhão, dependendo do tipo e da gravidade da patologia valvar cardíaca (Quadro 49-4).[56,59,93]

A taxa de risco absoluto de endocardite por procedimentos dentários é essencial para a determinação da avaliação do risco/benefício da antibioticoprofilaxia para prevenir EI.[56,59] Seria necessário pré-medicar de 100.000 a um milhão de pacientes para atingir apenas uma prevenção bem-sucedida de EI, assumindo que a profilaxia antibiótica funcione e que as bacteremias pelo tratamento dentário causem 1% das EI associadas ao EGV (Quadro 49-4).[56] Como a taxa de mortalidade das EI associadas aos EGV é inferior a 10%, e a taxa de morte por choque anafilático à penicilina é pelo menos de um por um milhão, provavelmente o risco de óbito é mais elevado com a prevenção do que com a doença.[57,87]

Em 1975, Podgrell e Welsby[64] publicaram uma estimativa da possibilidade de EI após um único procedimento dentário como sendo de um para 140.000. Estes dados permaneceram não questionados, até a popularização da medicina baseada em evidência. Mais especificamente, o conceito das taxas de risco absoluto para incidência da doença e determinação da prevalência foi utilizado para determinar quantos indivíduos em uma dada população realmente adquirem a doença ou se beneficiam do seu tratamento. Steckelberg e Wilson[78] publicaram as taxas de risco absoluto de EI em indivíduos com gravidade variável de patologia valvular cardíaca. Utilizando dados dos Estados Unidos sobre as visitas anuais ao dentista (1,6), incidência anual de EI na comunidade (11.200 casos) e a porcentagem causada por EGV (25%); assim, calculou-se que (1) o risco de EI causada por EGV na população geral, se todas fossem causadas por bacteremia induzidas pelos tratamentos dentários, é de 1 para 142.000 (muito próxima da estimativa de Podgrell-Welsby), e, (2) se apenas 1% fosse causada pelo tratamento dentário, o risco seria de aproximadamente 1 para 14 milhões.[56,59]

QUADRO 49-4

Taxa de Risco Absoluto de Várias Infecções Focais Generalizadas de um Único Procedimento Dentário

Abscesso Cerebral
1 para 1 milhão por 1 para 10 milhões

Infecção de Prótese Articular
1 para 2,5 milhões

Endocardite Infecciosa
Se todos os casos de EI-EGV da população geral fossem causados pelo tratamento dentário: 1 para 143.000
Se somente 1% dos casos de EI-EGV fosse causado pelo tratamento dentário: 1 para 14 milhões
Se 1% dos casos de EI-EGV fosse causado pela bacteremia associada ao tratamento dentário:
- Risco com EI prévia: 1 para 90.000
- Risco com prótese valvar cardíaca: 1 para 114.000
- Risco com doença cardíaca reumática: 1 para 142.000
- Risco com doença cardíaca congênita: 1 para 475.000
- Risco com prolapso de valva mitral com regurgitação: 1 para 1,1 milhão

Dados obtidos das referências 57, 58 e 93.
EI, endocardite infecciosa; *EI-EGV*, endocardite infecciosa associada aos estreptococos do grupo viridans.

A taxa de risco teve aumento substancial, dependendo da gravidade da patologia cardíaca, utilizando-se os critérios de Steckelberg e Wilson.[78] A possibilidade para pacientes com (1) endocardite prévia é de 1 para 95 mil; (2) próteses valvares cardíacas, 1 para 114.000; (3) cardiopatia reumática, 1 para 142.000; (4) cardiopatia congênita, 1 para 475.000; e (5) prolapso de valva mitral com regurgitação, 1,1 para 1 milhão.[56,59,78] Da mesma forma, calculou-se que o risco de IPA a partir de procedimentos dentários foi de um por 2,5 milhões e para AC a possibilidade variou de 1 por 1 milhão para 10 milhões de procedimentos dentários.[58]

Outra consideração importante é a diferença entre bacteremias orais resultantes de tratamento dentário e bacteremias orais resultantes das atividades de vida diária (p. ex., escovação, uso do fio dental, mastigação, mascar, ranger de dentes e uso de colutórios). Em 1984, Guntheroth[26] fez uma estimativa de que o tempo cumulativo para bacteremias resultantes de uma única extração dentária foi de 6 a 30 minutos, mas foi de 5.370 minutos para bacteremias ao longo de um mês de atividades diárias. Roberts[70] estimou que a escovação dentária duas vezes ao dia, durante um ano, gerou exposição bacterêmica 154.000 vezes maior que uma única extração dentária e o risco cumulativo anual foi de 5,6 milhões de vezes para as atividades diárias *versus* uma única extração. Os dados do Quadro 49-5 sobre a incidência relativa de bacteremias, comparando procedimentos dentários *versus* atividades diárias, estão disponíveis há muitos anos.

A determinação do período de incubação da EI (desde o início do evento bacterêmico até o início dos sinais e sintomas) é importante na determinação da causa. Apenas um estudo foi realizado para enterococo e EGV.[77] O período médio de incubação

QUADRO **49-5**

Incidência Relativa de Bacteremia com Bacteremias do Tratamento Dentário versus das Atividades Diárias

Bacteremias do Tratamento Dentário	
Extração dentária	40-80%
Cirurgia periodontal	36-88%
Profilaxia simples	0-40%
Injeção anestésica bucal	16%
Injeção intraligamentar	97%
Lençol de borracha, matriz, cunha	9-32%
Tratamento endodôntico não cirúrgico	0-15%
Atividades Diárias	
Escovação dentária	0-26%
Uso do fio dental	20-58%
Dispositivos de limpeza de madeira (palitos)	20-40%
Colutórios	7-50%
Mascar	17-51%

Extraído de Pallasch TJ: Antibiotic prophylaxis: problems in paradise, *Dent Clin North Am* 47:665-679, 2003.

dos 77 casos foi de cinco dias para o enterococo e de sete dias para EGV, com 84% dos casos exibindo sinais e sintomas dentro de 14 dias.[77] As dificuldades neste cálculo são os sinais precoces e sintomas vagos da EI, similares a *influenza* (febre, calafrios, sudorese noturna, mialgias, artralgias) e isto pode ser resultante da ocorrência de bacteremia dias antes do procedimento dentário ou alguns dias após.

Todas as diversas diretrizes sobre prevenção da EI enfatizam "boa ou ótima higiene oral" como a medida preventiva primária, embora não haja dados baseados em evidência para sustentar o argumento de que a boa higiene oral reduz a incidência de EI. Nunca foi definido o que constitui boa ou ótima higiene oral. É bem estabelecido que os EGV são antagonistas aos microrganismos periodontopatogênicos e que os EGV estão associados com boa higiene oral.[29,81] A doença periodontal não é um fator significativo como causa da EI, porque somente 120 casos de EI foram associados aos patógenos periodontais (isto é, a maioria com *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*).[56] Opinião não documentada predomina com relação ao papel da higiene oral na prevenção da EI.

Outra dificuldade com a profilaxia antibiótica usando antibióticos β-lactâmicos diz respeito ao seu mecanismo de ação. Muitos estudos alegam que as penicilinas administradas antes de um procedimento gerador de bacteremia comumente reduzem o nível de bactérias dentro de segundos a minutos após o início do procedimento. Outros estudos não indicam efeito significativo.[93] Com base no mecanismo de ação dos β-lactâmicos (morte bacteriana lenta pela inibição da síntese da parede celular), é difícil compreender como um antibiótico que mata em horas reduz bacteremias em segundos a minutos.[17] Também se sabe que muitas bactérias da cavidade oral, particularmente os EGV, são resistentes aos β-lactâmicos, comprometendo posteriormente a eficácia da profilaxia antibiótica (Cap. 39).

A alegação de que uma única dose de antibiótico não é um fator na epidemia global de resistência microbiana aos antibióticos, ignora os milhões de outros profissionais que podem estar fazendo a mesma coisa diariamente, pelas mesmas razões em todo o mundo. Este padrão de prescrição conduz a milhões de doses de antibióticos desnecessárias que se acumulam a cada ano. Esta atitude fundamenta o conceito dos profissionais de saúde que tendem a focar no paciente em frente a eles e esquecem dos efeitos de seu tratamento nos outros, a quem eles podem prejudicar involuntariamente.

Tem sido costumeiro colocar a inteira culpa da EI nas bactérias que aderem à valva cardíaca lesada e nos profissionais de saúde que iniciam a bacteremia. Sempre foi um enigma como esta crença se manteve verdadeira, já que foi documentado que as bacteremias fazem parte do modo de vida dos homens — mesmo na possibilidade de milhões por ano.[70] Além disso, a EI é uma doença muito rara, com incidência de 11 a 50 por 1 milhão de indivíduos ao ano, nos Estados Unidos. Uma pergunta frequentemente desvalorizada é a falência do sistema de defesa do hospedeiro. Uma das maiores defesas contra bactérias do sangue são as plaquetas, que possuem considerável habilidade de destruir bactérias no sangue e de dentro ou sobre a vegetação da valva cardíaca. Esta atividade antibacteriana está relacionada com a agregação de bactérias para depurá-las do sangue e à liberação de agentes microbicidas similares a outras proteínas antimicrobianas.[16,40,95] Estas proteínas plaquetárias antimicrobianas são sinérgicas às penicilinas, mas são antagonizadas pelas tetraciclinas em ampla faixa de concentrações inibitórias mínimas (0,16 a 1,25 μg/mL), como o observado no tratamento da doença periodontal com baixas doses de doxiciclina.[94] É necessária a combinação de bacteremias, vegetações e falência das defesas antimicrobianas plaquetárias do hospedeiro para precipitar a EI.

Ao considerar o impacto econômico dos antibióticos na EI, tem sido estimado que todos os esquemas de profilaxia antibiótica apresentam menor custo-efeitos que a claritromicina, com preço de mercado de US$88.007 por ano de vida economizado ajustado pela qualidade.[85] Outras estimativas são de US$20 milhões para prevenir 35 casos de EI com eritromicina no prolapso de valva mitral, US$1 milhão por vida economizada com penicilina para profilaxia no prolapso de valva mitral, e US$96 milhões para prevenir 32 casos fatais de EI associada ao EGV ou US$300.000 para cada caso não fatal, assumindo a taxa de fatalidade de 10%, com o uso das diretrizes AHA 1997.[58]

A razão risco/benefício da profilaxia com penicilina na prevenção da EI sempre foi controversa. Dois estudos, nos anos 1980, indicaram que a mortalidade pela profilaxia com penicilina excede a da EI. A razão risco/benefício para penicilina é favorável apenas naqueles casos em que a incidência mais elevada (50 por 1 milhão de pessoas) e a taxa de mortalidade mais elevada (40%) coexistem.[53] Levantamento feito por Tzukert e colaboradores[87] demonstrou que 1,36 indivíduo por 1 milhão de pessoas é propenso a morrer de anafilaxia à penicilina, ao passo que apenas 0,26 óbito por 1 milhão pode ser atribuído a EI induzida pelo tratamento dentário. Um estudo mais recente calculou que a profilaxia com penicilina pode evitar nove casos de EI por 10 milhões no risco moderado a alto, mas causaria 181 óbitos pela anafilaxia induzida por penicilina (18 por 1 milhão).[3] De acordo com estes estudos, a profilaxia com penicilina pode resultar em uma rede de perdas de vidas e ser antiética. Além deste achado, pode haver aumento da colonização por *S. aureus* resistente à meticilina com o uso de antibióticos na comunidade e nos hospitais[85] e o aumento das infecções hospitalares pelo *C. difficile* na antibioticoprofilaxia cirúrgica.[14]

O diagnóstico de EI pode ser difícil, levando a subdiagnósticos com morbidade e mortalidade graves subsequentes e exageros de diagnósticos, gerando doença iatrogênica, mau uso de antibióticos e alegações sem justificativa de prática inadequada contra dentistas. Apesar de o período de incubação poder ser útil para descartar a causa da EI, uma prática preocupante foi desenvolvida para diagnosticar a EI. Com base na febre autorrelatada, sopro cardíaco não confirmado ou uma ou duas hemoculturas positivas, a EI é diagnosticada. Em 1994, o Serviço de Endocardite do Duke University Hospital elaborou uma lista de critérios para o diagnóstico de EI, com base principalmente, mas não exclusivamente, no ecocardiograma.[18] Esta lista foi posteriormente modificada com critérios adicionais e atualmente é conhecida como os Critérios de Duke Modificados.[37,42]

Os Critérios de Duke Modificados costumam ser utilizados em estudos de pesquisa para estabelecer a definição precisa do caso de EI, pois os dados acumulados poderiam ser sem valor e mal encaminhados, se a doença estudada não fosse EI. Estes critérios são utilizados com menor frequência no diagnóstico comunitário e hospitalar de EI. Tentativas podem ser feitas no futuro para determinar se a incidência de EI aumentou com a eliminação virtual da antibioticoprofilaxia dentária para prevenir EI. A menos

que os Critérios de Duke Modificados (Quadro 49-6) sejam usados nesta análise, os dados gerados superestimariam enormemente a incidência de EI. Como a EI não diminuiu desde o advento da profilaxia antibiótica, esses dados necessitariam de exame minucioso e ceticismo.

Tem surgido questionamento sobre se as diretrizes de 2007, listadas no Quadro 49-1, são indicadas para pacientes com sopro cardíaco. A resposta simples é que os sopros cardíacos não necessitam de pré-medicação com antibióticos. De acordo com o estudo de Lockhart e colaboradores,[46] apenas indivíduos com transplantes necessitam de profilaxia, mas pode ser prudente consultar o médico para se assegurar se outros transplantes de órgãos também podem ter desenvolvido valvulopatia cardíaca. Em um estudo retrospectivo de 1.000 pacientes, usando um ecocardiograma *color Doppler* modo-M, bidimensional de pulso contínuo, foi determinado que as anormalidades valvares cardíacas aumentam bastante com a idade.[15] De acordo com este estudo, se as diretrizes da AHA de 1997 fossem usadas, 30% dos indivíduos com menos de 30 anos, 50% dos indivíduos com mais de 60 anos, e 42% de todos os indivíduos necessitariam de profilaxia antibiótica antes do tratamento dentário. Se estes dados estão corretos, um grande número de pacientes "necessitando" de profilaxia antibiótica, de acordo com estas diretrizes, nunca a receberam, e ainda assim não houve aumento subsequente da incidência da EI.

Na discussão sobre a profilaxia antibiótica prevenir bacteremias generalizadas, conceitos ou dados importantes muitas vezes passam despercebidos ou não são totalmente compreendidos. Dois estudos publicaram dados sobre as bacteremias presentes antes do tratamento dentário. No primeiro estudo, a incidência de 80% de bacteremia (1,5 cfu/mL de sangue) estava presente antes da extração dentária *versus* 90% (2,1cfu/mL de sangue) após a extração.[30] No segundo estudo, a bacteremia pré-extração de 31% estava presente (3,6 cfu/mL de sangue) *versus* 42,9% (5,9 cfu/mL de sangue) após a extração.[47] A redução nesta contagem bacteriana pela profilaxia é um marcador previsto para substituir o ponto final clínico real (redução da EI).[4,7,65] Um estudo randomizado para determinar se a profilaxia antibiótica foi efetiva na prevenção da EI necessitaria de 6.000 pacientes e seria proibitivamente caro para uma doença que é tão rara.[93]

Somente a redução nas bacteremias não significa redução da EI, pois não se sabe quantas bactérias (isto é, tamanho do inóculo) são necessárias para iniciar a EI.[93] Virtualmente, todos os estudos sobre redução das bacteremias pela profilaxia antibiótica apoiaram-se na significância estatística para determinar a significância clínica. A significância estatística é útil para determinar se o resultado é casual, mas isto, algumas vezes, possui uma pequena correlação sobre se o achado seria benéfico para o paciente (isto é, significância clínica). A significância estatística deve ser colocada em perspectiva com a significância clínica para qualquer estudo.[4,65,80]

Existem alguns itens adicionais que o clínico deve lembrar a respeito das diretrizes de 2007 da AHA.[93] Primeiro, se a profilaxia antibiótica for inadvertidamente não administrada antes do tratamento dentário, ela pode ser realizada duas horas após o procedimento. A adição de um enxaguatório bucal antes do procedimento não provou ser benéfica na prevenção da EI. Por último, se um antibiótico é usado para profilaxia, este mesmo antibiótico não deve ser usado a menos que a próxima consulta seja agendada 10 dias após. Se isto não puder ser feito, outro antibiótico aprovado deve ser considerado.

QUADRO **49-6**

Critério de Duke Modificado para Diagnóstico da Endocardite Infecciosa

Critério Principal

Cultura sanguínea positiva para EI

Microrganismos típicos consistentes com EI de duas culturas sanguíneas separadas: estreptococos do grupo viridans, *Streptococcus bovis,* grupo HACEK, *Staphylococcus aureus,* ou enterococos adquiridos na comunidade na ausência de um foco primário, *ou*

Microrganismos consistentes com EI de culturas sanguíneas persistentemente positivas definidas como as seguintes: pelo menos duas amostras sanguíneas positivas extraídas > 12 horas de todas as outras três ou maior que ou igual a quatro culturas separadas de sangue (com a primeira e a última amostra retirada com pelo menos uma hora de intervalo)

Evidência de envolvimento endocárdico

Ecocardiograma positivo para EI definido como o seguinte: massa intracardíaca oscilatória na valva ou nas estruturas de suporte no trajeto dos jatos regurgitantes ou no material implantado na ausência de explicação anatômica alternativa; *ou* abscesso; *ou* nova deiscência parcial de uma valva protética — nova regurgitação valvar (piorando ou alterando o sopro preexistente é insuficiente)

Critérios Menos Importantes

Predisposição: condição cardíaca, uso de fármaco intravenoso

Febre: temperatura acima de 38°C

Fenômeno vascular: êmbolo arterial importante, infarto séptico pulmonar causado por aneurisma micótico, hemorragia intracraniana, hemorragias conjuntivais, lesões de Janeway

Fenômeno imunológico: glomerulonefrite, nodos de Osler, manchas de Roth, fator reumatoide

Evidência microbiológica: cultura sanguínea positiva, mas que não atinge o critério principal como mencionado anteriormente (exclui culturas sanguíneas únicas para estafilococos coagulase-negativos e organismos que não causam endocardite), ou evidência sorológica de infecção ativa com organismo consistente com EI

Definição de Endocardite Infecciosa

Endocardite Infecciosa Definida

Critério patológico: microrganismos mostrados pela cultura de exame histológico de uma vegetação, vegetação esta que foi embolizada, ou um espécime de abscesso intracardíaco; ou vegetação ou abscesso intracardíaco confirmado pelo exame histológico mostrando endocardite ativa

Critério clínico: dois critérios principais; ou um critério principal e três critérios menos importantes; ou cinco critérios menos importantes

Endocardite Infecciosa Possível

Um critério principal e um menos importante; *ou* três critérios menos importantes

Rejeitada

Diagnóstico alternativo firme explicando evidência de EI; *ou*

Resolução da síndrome da EI com terapia antibiótica por 4 dias ou mais; *ou*

Sem evidência patológica de EI na cirurgia ou autópsia, com terapia antibiótica por 4 dias ou mais; *ou*

Não encontra critério para possível EI como listado

De Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al: Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis, *Clin Infect Dis* 30:633-638, 2000.
HACEK, *Haemophilus, Actinobacillus, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella; EI,* endocardite infecciosa.

A última questão diz respeito aos métodos de orientação aos médicos que têm realizado profilaxia antibiótica dos pacientes antes do tratamento dentário em situações que não são mais recomendadas pela AHA. Estas diretrizes recomendam diversos pontos de debate, que incluem o maior risco de bacteremias casuais do que de bacteremias associadas ao tratamento dentário, a eficácia limitada ou inexistente da profilaxia, seus efeitos adversos, e os possíveis benefícios da boa higiene oral.[93] Além disso, auxílio nas interações dentista-médico pode ser encontrado no artigo de Brown e colaboradores,[13] que tratam do formato adequado da consulta dentista-médico.

SITUAÇÕES POTENCIAIS, MAS NÃO DOCUMENTADAS DA PROFILAXIA ANTIBIÓTICA

A profilaxia antibiótica, algumas vezes, tem sido recomendada para as seguintes situações clínicas, mas sem nenhum ensaio controlado randomizado ou estudos observacionais para determinar sua eficácia. Atualmente, existem dois estudos de caso-controle que avaliam a relação entre tratamento dentário do paciente e EI.[35,84] Não existem estudos de caso-controle para as situações listadas no Quadro 49-3. A seguir, são apresentadas as situações em que há evidências.

Prótese Articular Ortopédica

As Declarações Consultivas de 1997 e 2003 da ADA e da AAOS afirmam: "No presente, nenhuma evidência científica sustenta a posição de que a profilaxia antibiótica para prevenir infecções hematogênicas é necessária antes do tratamento dentário em pacientes com próteses articulares totais."[1,2] A taxa de risco absoluta para a IPA (infecção de prótese articular) a partir do tratamento dentário foi estimada, no caso de pior cenário, como sendo de 1 para 2,5 milhões, assumindo que há 30 a 40 casos de IPA por 100.000 pessoas-ano (0,03% a 0,04%).[56,59] Não existe nenhum caso documentado de bacteremia antes do tratamento dentário causando infecção de prótese articular. Quatro organismos geneticamente idênticos aos *Streptococcus sanguis*, oriundos de cavidades orais altamente sépticas, foram isolados da boca e da articulação protética, mas não foram relacionados com o tratamento dentário.[10] Para posicionar as IPA em outra perspectiva, dois estudos determinaram uma contaminação bacteriana de 9% a 17% do local cirúrgico articular protético antes da colocação,[5,21] 11% de contaminação microbiana dos aloenxertos da cabeça femoral,[89] e contaminação de 6,4% e 15% das lâminas cirúrgicas usadas nas substituições articulares protéticas.[71]

O período de incubação das IPA supostamente causadas por tratamentos dentários é difícil de ser determinado, mas provavelmente é consideravelmente mais longo que o associado com a EI associada aos EGV. Um período de incubação de 5 a 60 meses (média de 31 meses) foi calculado,[50] com a dificuldade inerente de determinar o tempo preciso do início da bacteremia. Outra estimativa foi de 4 a 104 meses (média de 39 meses),[66] e o período de incubação estimado de dois casos de *Clostridium perfrigens* e *Streptococcus pneumoniae* foi de 10 meses (C. *perfrigens*) e sete meses (*S. pneumoniae*).[48] A vantagem destes dois casos foi que o início da bacteremia foi determinado com precisão.

Dependendo da versão específica das diretrizes da ADA/AAOS, é aconselhável que o profissional possa ou deva considerar a profilaxia antibiótica em certos pacientes imunocomprometidos, como os pacientes com lúpus eritematoso sistêmico, imunossupressão induzida por fármaco ou radiação, hemofilia, vírus da imunodeficiência humana/síndrome da imunodeficiência adquirida (HIV/AIDS), diabetes melito insulino-dependente, neoplasia, desnutrição e IPA prévias. Não existem dados para corroborar a tese de que os pacientes anteriormente mencionados possuem maior risco de IPAs do que os pacientes sem tais alterações.

As diretrizes da ADA/AAOS têm sido mal interpretadas com relação ao período de dois anos após a colocação da prótese articular, com alguma profilaxia mandatória preconizada durante este período. Não há tal recomendação nas diretrizes. Dados da Clínica Mayo indicam declínio exponencial das IPA durante este período de dois anos, terminando em nível de platô muito baixo por volta do segundo ano após a colocação.[54] Se, apesar deste dado, o profissional desejar utilizar profilaxia antibiótica em tais pacientes, a dose recomendada é de 2 g de amoxicilina, cefalexina ou cefradina, ou 600 mg de clindamicina, por via oral, uma hora antes do procedimento dentário.[1,2]

A predominância de evidência sustenta a premissa de que a profilaxia antibiótica não é benéfica na prevenção de infecções hematogênicas em pacientes com próteses articulares. No entanto, em fevereiro de 2009, a AAOS recomendou que a profilaxia antibiótica, antes de qualquer procedimento que possa causar bacteremia, é recomendada em pacientes que estão se submetendo à substituição articular ou com articulação protética.[2] Mesmo a posição não sendo baseada em novos dados ou em justificativa convincente, o relato da AAOS afirmou que: por causa dos potenciais resultados adversos e do custo do tratamento da substituição articular por infecção, a AAOS recomenda que aos clínicos considerem a profilaxia antibiótica em todos os pacientes com substituição articular total antes de qualquer procedimento invasivo que possa causar bacteremia".[2]

Implantes de Mama e Pênis

Nenhuma evidência científica sustenta a profilaxia antibiótica antes do tratamento dentário em pacientes com implantes de mama[12,63] ou pênis. O risco de infecções tardias (mais de sete meses após a colocação) para implantes de mama é de 1 para 10.000.[62] Em estudo com urologistas, a maioria considerava inapropriada a profilaxia antes do tratamento dentário.[44]

Abscesso Cerebral

Após a EI e as IPA, a terceira infecção generalizada provável de envolvimento do dentista em negligência litigiosa é o AC, empiema subdural e abscesso espinal epidural. Há dados mostrando que os estreptococos são a causa mais provável dos AC e que a maioria deles ocorre nos lobos frontal e temporal supridos pela artéria cerebral média. Os microrganismos podem atingir o cérebro pela disseminação contígua direta (seios da face, ouvido médio), por meio de trauma craniano ou do sangue (via hematogênica). A penetração microbiana no cérebro, passando pela barreira hematencefálica, pode ocorrer por três mecanismos: (1) transcelular (p. ex., estreptococos, *Escherichia coli*, *Neisseria meningitidis*, espécies de *Candida*), (2) paracelular (p. ex., espécies de *Borrelia*, tripanossomos), e (3) através do "Cavalo de Troia" dentro de fagócitos infectados (p. ex., *Listeria monocytogenes* e *Mycobacterium tuberculosis*).[34] A cavidade oral não é a fonte mais provável de AC, visto que a otite média e a sinusite contribuem com 50% a 60% dos AC nos Estados Unidos, com 20% sendo de origem desconhecida.[58,59]

Os EGV são encontrados nos AC atribuídos a outras origens anatômicas, como a otite média/mastoidite (23,3%), sinusite (15,7%) e hematogênica (10%).[58] Frequentemente, não se crê que os EGV sejam microrganismos onipresentes encontrados comumente não só na cavidade oral, mas também nos tratos gastrintestinal e geniturinário, na pele, na mucosa e nos olhos, em função da sua habilidade de juntar-se à superfície e da sua sobrevivência em vários ambientes.

Os AC são muito raros e são diagnosticados em frequência de 1 para 10.000 admissões hospitalares, com uma taxa de risco absoluta para associação ao tratamento dentário de 1 para 10 milhões.[58] O período de incubação dos AC é de aproximadamente 16 a 18 dias, com tempo médio de hospitalização de 12 dias. O tempo médio do início da bacteremia ao diagnóstico e hospitalização é de, aproximadamente, 30 dias.[56]

Alega-se, ocasionalmente, que os abscessos epidurais e os empiemas subdurais são causados por estreptococos oriundos dos tratamentos dentários. Historicamente, a incidência de abscessos espinais epidurais tem sido similar a dos AC, na taxa de 0,2 a 1,2 a 3 por 10.000 admissões hospitalares.[74] A etiologia microbiana dos abscessos epidurais inclui os estafilococos (57 a 93%), os estreptococos (18%) e os organismos gram-negativos (13%), como determinado em 830 pacientes.[25] O empiema subdural geralmente é atribuído a sinusite, meningite, ou trauma ou cirurgia.[53] Possivelmente, 1% dos empiemas subdurais originam-se da microbiota

da cavidade oral, e a etiologia costuma ser polimicrobiana, a qual inclui os estafilococos, os estreptococos e vários anaeróbios.[38]

Telangectasia Hemorrágica Hereditária

A telangectasia hemorrágica hereditária é uma patologia autossômica dominante, caracterizada pelo desenvolvimento de anormalidades vasculares, epistaxe e telangectasia em múltiplos locais (lábios, cavidade oral, nariz); e uma história familiar de malformações arteriovenosas dos pulmões, do fígado, do cérebro, da coluna vertebral e do trato gastrintestinal.[75,86] A prevalência dessa patologia é de 1 para 5.000 a 1 para 8.000 indivíduos,[76] e isto predispõe aos AC e ao acidente vascular isquêmico, por causa do desvio do sangue filtrado do sistema de capilares pulmonares, da hipóxia sanguínea, ou da infecção de um êmbolo previamente estéril.[76]

Dois estudos mais recentes examinaram a incidência dos AC em pacientes com telangectasia hemorrágica hereditária, considerando a etiologia microbiana.[73,76] Um deles recomendou a profilaxia antibiótica antes do tratamento dentário, sem considerar os dados da AHA sobre antibioticoprofilaxia ou os dados do AC.[76] Sell e colaboradores[73] examinaram 55 casos, sendo 15 causados por vários estreptococos, os quais incluíram nove por peptoestreptococos (*Micromonas micros*), três por espécies de *Fusobacterium*, dois por espécies de *Actinomyces*, e um por espécies de *Capnocytophaga*. Os autores não recomendaram a profilaxia antibiótica. Shovlin e colaboradores[76] estudaram 210 casos, incluindo 57 com AC ou acidente vascular isquêmico, entre as idades de 9 e 70 anos (9,05% durante este período de tempo). O tempo desde o início alegado da bacteremia induzida pelo tratamento dentário ao diagnóstico foi de "semanas". A profilaxia antibiótica antes do tratamento dentário em pacientes com telangectasia hemorrágica hereditária não pode ser recomendada como conduta baseada em evidências.

Dispositivos Cardiovasculares não Valvulares

A questão sobre se as bacteremias oriundas do tratamento dentário são responsáveis pelas infecções de vários dispositivos cardiovasculares não valvulares foi examinada por revisões de literatura por Baddour e associados[9] e Lockhart e colaboradores[46] e estudos subsequentes.[23] Nenhuma relação entre bacteremias por EGV e infecções foi mostrada nestes pacientes (Quadro 49-6).

Hemodiálise

Nenhum estudo observacional ou controlado randomizado foi realizado para determinar se a profilaxia antibiótica em pacientes submetidos à hemodiálise ou com cateteres implantados resulta em EI. Lockhart e colaboradores[46] não encontraram correlação com os procedimentos dentários nestes pacientes. Em estudo a longo prazo, de 1983-1997, em pacientes submetidos à hemodiálise, 20 casos de EI ocorreram em 1.559 pacientes, sendo três deles atribuídos ao EGV.[49] Em 1.445 pacientes submetidos à hemodiálise por muito tempo, detetou-se 63 casos de bacteremia (0,7 por 100 pacientes-meses), sendo dois deles associados ao EGV.[28] Virtualmente, todos os casos de EI foram causados por estafilococos.[9,46]

Esplenectomia

Indivíduos sem baço possuem suscetibilidade à infecção discreta, mas ao longo da vida, especialmente aos *S. pneumoniae, Haemophilus influenzae* e *N. meningitidis*. Nenhum destes são típicos da flora oral. Em 5.902 casos de infecção pós-esplenectomia, 0,8% foi causada pelos EGV.[31] Em 77 casos mais recentes, nenhum foi causado por EGV.[91]

Transplantes de Órgãos Sólidos

A profilaxia antibiótica para a prevenção de EI em pacientes com transplantes de órgãos sólidos geralmente não é recomendada, pois não há estudo que determine que tais pacientes estão em risco de desenvolver infecções bacterêmicas,[61] porém a AHA recomenda profilaxia em pacientes transplantados cardíacos que desenvolveram valvulopatia cardíaca.[93] As diretrizes da AHA não enfocam valvulopatia e profilaxia em pacientes com transplantes de outros órgãos sólidos. Pacientes com transplantes de fígado, pâncreas, rim e outros órgãos possuem tendência para desenvolver lesões valvares marânticas (endocardite trombótica não bacteriana), similares às observadas em pacientes com lúpus eritematoso sistêmico.[79] Pode ser necessária consulta médica para determinar se lesões marânticas estão presentes.

Diabetes Melito

Nenhum dado sustenta o uso da profilaxia antibiótica no paciente odontológico diabético.[46] Apenas 2% dos especialistas em doenças infecciosas recomendariam a profilaxia antibiótica antes do tratamento dentário em pacientes com diabetes descontrolado.[45]

Pacientes Imunocomprometidos

Pacientes odontológicos com contagem granulocítica reduzida de 500 a 1.000 foram sugeridos como de risco para infecções relacionadas com a bacteremia, mas não existem estudos baseados em evidência que apoiem esta consideração. Em pacientes com transplante de medula óssea, o risco aumentado de infecções por EGV ocorre nos estágios iniciais e é proporcional à magnitude da mucosite oral presente.[20,88] Pacientes com neutropenia grave devem receber somente tratamento dentário emergencial. Pacientes odontológicos com HIV/AIDS não possuem risco aumentado de EI ou suas complicações.[56,69] Usuários de fármacos intravenosos têm taxa de EI de 3,8 por 1.000, se HIV negativos, e 13,8 por 1.000, se HIV positivos.[22] Os microrganismos envolvidos são quase todos comensais, e mais do que 70% dos casos envolvem a válvula tricúspide, com taxa de mortalidade de 5%.[22,41] A questão da profilaxia antibiótica em pacientes submetidos à radioterapia da cabeça e do pescoço para prevenir osteorradionecrose nunca foi estabelecida. Revisão por Wahl[92] não encontrou evidência de que a profilaxia previne infecções por osteorradionecrose. Se a antibioticoprofilaxia for utilizada, não existe consenso a respeito do fármaco, da dose, do início ou da duração.[33]

Alterações do Colágeno e Mieloproliferativas

Muitos pacientes com alterações do colágeno ou mieloproliferativas possuem risco para desenvolver patologias cardíacas valvulares, que incluem lúpus eritematoso sistêmico, síndrome de Marfan, síndrome de Ehlers-Danlon, síndrome de Hurler, pseudoxantoma elástico, *policitemia vera*, e trombocitopenia essencial.[67,68] A lesão valvular é, usualmente, do tipo Libman-Sacks (p. ex., marântica, vegetações trombóticas não bacterianas), que, então, pode tornar-se infectada. A endocardite Libman-Sacks/marântica também pode ser observada em pacientes com câncer, queimaduras, septicemia, coagulação intravascular disseminada, artrite reumatoide e síndrome do antifosfolipídeo primária.

PROFILAXIA CIRÚRGICA DENTÁRIA

Revisões sistemáticas mais recentes e metanálise sugerem fortemente que a profilaxia antibiótica após o tratamento dentário é ineficaz na prevenção de infecção ou outras complicações pós-operatórias.[68,72] Tal enfoque viola os princípios da antibioticoprofilaxia estabelecidos há mais de 40 anos, que requerem que o antibiótico esteja no local-alvo (sangue ou tecidos) antes da bacteremia ou da cirurgia para que ele seja bem-sucedido.[60,83,90]

Estudos mais recentes estão agora prevendo o início da profilaxia antibiótica uma hora antes da cirurgia e terminando o antibiótico no final da cirurgia, pois o risco de infecção pós-operatória aumenta enormemente se a profilaxia é continuada por mais de um a dois dias após a cirurgia.[60] A maioria destes estudos não mostrou benefício,[11,27,32,43,72] com metanálise indicando que o número necessário para tratar (NNT) ou prevenir a osteíte alveolar ou infecção era de 13 a 25 pacientes.[68] Em metanálise dos antibióticos locais ou antissépticos para prevenir a osteíte localizada, a tetraciclina foi considerada o melhor antibiótico com NNT de três a oito, para prevenir osteíte localizada, e o antisséptico foi a clorexidina com NNT de 4 a 36, para prevenir osteíte localizada.[27]

Todas estas metanálises sugerem que estes estudos sobre profilaxia antibiótica para prevenção das infecções cirúrgicas orais, principalmente nas extrações de terceiros molares, foram pobre-

mente executados, com nenhum deles alcançando critérios precisos do Grupo de Pesquisa de Cochrane.[39,68,72] Em geral, estes estudos possuem valor limitado em função de (1) tamanho pequeno das amostras com poder limitado, (2) ausência de grupos comparativos, (3) nenhum monitoramento da obediência do paciente com o protocolo antibiótico, e (4) pobre monitoramento das intervenções.

Também é difícil apoiar a profilaxia antibiótica na cirurgia dentária com base na plausibilidade biológica e na incidência e prevalência aumentada da resistência microbiana aos antibióticos. Todas as infecções pós-operatórias na Odontologia são polimicrobianas e um dos princípios da profilaxia antibiótica é direcioná-la ao microrganismo mais provável causador da infecção.[60,90] A antibioticoprofilaxia tem sido documentada como efetiva somente para a prevenção de infecções cirúrgicas em cirurgias limpas e pouco contaminadas. Com a estimativa de 700 patógenos potenciais na cavidade oral, é difícil qualificar a área operatória como "limpa". Além disso, os microrganismos orais mostram taxa de resistência de 20% a 40% aos antibióticos comuns, e as infecções orofaciais são raramente causadoras de letalidade. Estudos mais recentes sobre as taxas de colonização elevadas com *S. aureus* resistente à meticilina durante a exposição antibiótica[85] e o aumento das infecções por *C. difficile* associadas à profilaxia antibiótica hospitalar[14] devem agora ser adicionadas ao cálculo do risco/benefício da profilaxia antibiótica nas cirurgias dentárias.

FUTURO DA PROFILAXIA ANTIBIÓTICA

Existe um antigo provérbio de que novas teorias científicas passam por três fases até a sua aceitação: (1) a teoria não é verdadeira; (2) a teoria é verdadeira, mas não é importante; e (3) a teoria é verdadeira e importante, mas sabíamos disso há muito tempo.[19] Permanecendo na ciência que se baseia em evidência atual, estabelece-se atualmente que bacteremias do tratamento dentário são raras, se alguma vez ocorrem, como causa de EI, IPA e uma miríade de outras patologias sistêmicas. O futuro do uso da profilaxia antibiótica deve estar restrito às diretrizes da AHA para a prevenção da EI e profilaxia cirúrgica no ambiente hospitalar.

No futuro, as avaliações da EI associadas ao tratamento dentário não podem depender apenas dos registros hospitalares de óbito, por causa dos erros potenciais (p. ex., 28% a 45% dos atestados de óbito identificam incorretamente a causa da morte).[36,51] Para verificar o número verdadeiro de EI associadas com qualquer procedimento, o Critério Modificado de Duke da definição precisa do caso deve ser usado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Advisory statement. Antibiotic prophylaxis for dental patients with total joint replacements. *J Am Dent Assoc* 134:895-899, 2003.
2. Advisory statement. American Academy of Orthopaedic Surgeons. Antibiotic prophylaxis for bacteremia in patients with joint replacements. Available at: http://www.aaos.org/about/papers/advistmt/1033.asp. Accessed January 25, 2010.
3. Agha Z, Lofgren RP, Van Ruiswyk JV: Is antibacterial prophylaxis for bacterial endocarditis cost effective? *Med Decision Making* 25:308-320, 2005.
4. Akobeng AK: Understanding measures of treatment effect in clinical trials. *Arch Dis Child* 90:54-56, 2005.
5. Al-Maiyah M, Hill D, Baywa A, et al: Bacterial contaminants and antibiotic prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 87B:1256-1258, 2005.
6. Antibiotic prophylaxis in surgery. *Med Lett Drugs Therap* 35:91-94, 1996.
7. Aronson JK: Biomarkers and surrogate endpoints. *Br J Clin Pharmacol* 59:491-494, 2005.
8. Ashrafian K, Bogle RG: Antibiotic prophylaxis for surgery: emotion or science? *Heart* 93:5-6, 2007.
9. Baddour LM, Bettman MA, Bolger AF, et al: Nonvalvular cardiovascular device-related infections. *Circulation* 108:2015-2031, 2003.
10. Bartzokas CA, Johnson R, Jane M, et al: Relation between mouth and haematogenous infection in total joint replacements. *BMJ* 309:506-508, 1994.
11. Bergdahl M, Hedstrom I: Metronidazole for the prevention of dry socket after removal of partially impacted mandibular third molars: a randomized controlled trial. *Br J Oral Maxillofac Surg* 42:55-58, 2004.
12. Brand KG: Infection of mammary prostheses: a survey and question of prevention. *Ann Plast Surg* 30:289-295, 1993.
13. Brown RS, Farquharson AA, Pallasch TJ: Medical consultations for medically complex dental patients. *Calif Dent Assoc J* 35:343-349, 2007.
14. Carignan A, Allard C, Pepin J, et al: Risk of *Clostridium difficile* infection after perioperative antibacterial prophylaxis before and during an outbreak due to a hypervirulent strain. *Clin Infect Dis* 46:1838-1843, 2008.
15. Croft LB, Donnino R, Shapiro R, et al: Age-related prevalence of cardiac valvular abnormalities warranting infectious endocarditis prophylaxis. *Am J Cardiol* 94:386-389, 2004.
16. Dankert J, Krigsveld J, Van Der Werff J, et al: Platelet microbicidal activity is an important defense factor against viridans streptococcal endocarditis. *J Infect Dis* 184:597-605, 2001.
17. Drusano GL: Antimicrobial pharmacodynamics: critical interactions of "bug" and "drug," *Nat Rev Microbiol* 2:289-300, 2004.
18. Durack DT, Lukes AS, Bright DK; Duke Endocarditis Service: New criteria for diagnosis of infective endocarditis: utilization of specific echocardiographic findings. *Am J Med* 96:200-209, 1994.
19. Editorial: False, trivial, obvious: why new and revolutionary theories are typically disrespected. *Med Hypotheses* 71:1-3, 2008.
20. Emmanoulides C, Glaspy J: Opportunistic infections in oncologic patients. *Hematol/Oncol Clin North Am* 10:841-860, 1996.
21. Gill GS, Mills DM: Long-term follow-up evaluation of 1000 consecutive total knee arthroplasties. *Clin Orthop Rel Res* 273:66-76, 1991.
22. Gordon RL, Lowy FD: Bacterial infections in drug users. *N Engl J Med* 353:1945-1954, 2005.
23. Gordon RJ, Quagliarello B, Lowy FD: Ventricular assist device-related infections. *Lancet Infect Dis* 6:426-437, 2006.
24. Gould FK, Elliott TSJ, Foweraker J, et al: Guidelines for the prevention of infective endocarditis: report of the Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. *J Antimicrob Chemother* 57:1035-1042, 2006.
25. Grewal D, Hocking G, Wildsmith JAW: Epidural abscess. *Br J Anaesth* 96:292-302, 2006.
26. Guntheroth WG: How important are dental procedures as a cause of infective endocarditis? *Am J Cardiol* 54:797-801, 1984.
27. Hedstrom L, Sjogren P: Effect estimates and methodological quality of randomized controlled trials about prevention of alveolar osteitis following tooth extraction: a systematic review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 103:8-15, 2007.
28. Hessler M, Hoen B, Mayeux B: Bacteremia in patients on chronic hemodialysis: a multicenter prospective study. *Nephron* 64:95-100, 1993.
29. Hillman JD, Socransky SS, Shivers M: The relationship between streptococcal species and periodontopathic bacteria in human dental plaque. *Arch Oral Biol* 30:791-793, 1985.
30. Hockett RN, Loesche WJ, Sodeman TM: Bacteremias in asymptomatic subjects. *Arch Oral Biol* 22:91-98, 1972.
31. Holdsworth RJ, Irvins AD, Cuschieri A: Postsplenectomy sepsis and its mortality rate: actual versus perceived risks. *Br J Surg* 78:1031-1035, 1991.
32. Kaczmarzyk T, Wicklinski J, Stypulowska J, et al: Single-dose and multiple-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg* 36:417-442, 2007.
33. Kanatas AN, Rogers SN, Martin MV: The antibiotic prescription habits of consultants on postradiotherapy: a survey of antibiotic prescribing of maxillofacial consultants for dental extractions following radiotherapy to the oral cavity. *Br Dent J* 192:157-160, 2002.
34. Kim KS: Mechanisms of microbial transversal of the blood-brain barrier. *Nat Rev Microbiol* 6:625-634, 2008.
35. Lacassin F, Hoen B, Leport C, et al: Procedures associated with infective endocarditis in adults: a case control study. *Eur Heart J* 16:1968-1974, 1995.
36. Lakkiready DR, Gowda MS, Murray CW, et al: Death certificate completion: how well are physicians trained and are cardiovascular causes overestimated? *Am J Med* 117:492-498, 2004.
37. Lamas CC, Eykyn SJ: Suggested modifications to the Duke Criteria for the clinical diagnosis of native valve or prosthetic valve endocarditis: analysis of 118 pathologically proven cases. *Clin Infect Dis* 25:713-719, 1997.
38. Laupland KB: Vascular and parameningeal infections of the head and neck. *Infect Dis Clin North Am* 21:577-590, 2007.
39. Lawler B, Sambrook PJ, Gloss AN, et al: Antibiotic prophylaxis for dental surgery: is it indicated? *Austral Dent J* 50(Suppl 2):S54-S59, 2005.

40. Lee SY, Choe S-J: Penicillin-induced killing and postantibiotic effect in oral streptococci are enhanced by platelet microbicidal proteins. *Int J Antimicrob Agents* 23:457-461, 2004.
41. Levine DP, Crane LR, Zervac MJ: Bacteria in narcotic addicts at Detroit Medical Center, II: infective endocarditis: a prospective comparative study. *Rev Infect Dis* 18:374-396, 1986.
42. Li JS, Sexton DJ, Mick N, et al: Proposed modifications to the Duke Criteria for the diagnosis of infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 30:633-638, 2000.
43. Lindeboom JAH, Frenken JWAH, Valkenberg P, et al: The role of perioperative prophylactic antibiotic administration in periapical endodontic surgery: a randomized prospective double-blind placebo-controlled study. *Int Endod J* 38:877-881, 2005.
44. Little JW, Rhodus NI: The need for antibiotic prophylaxis of patients with penile implants during invasive dental procedures: a national survey of urologists. *J Urol* 148:1801-1804, 1992.
45. Lockhart PG, Brennan MT, Fox PC, et al: Decision making and the use of antimicrobial prophylaxis for dental procedures: a survey of infectious disease consultants and review. *Clin Infect Dis* 34:1621-1626, 2002.
46. Lockhart PB, Loven B, Brennan MT, et al: The evidence base for the efficacy of antibiotic prophylaxis in dental practice. *J Am Dent Assoc* 138:458-474, 2007.
47. Lucas VS, Lytra V, Hassan T, et al: Comparison of lysis filtration and an automated blood culture system (BACTEC) for detection, quantification and identification of odontogenic bacteremia in children. *J Clin Microbiol* 40:3416-3420, 2002.
48. Maniloff G, Greenwald R, Laskin R, et al: Delayed postbacteremic prosthetic joint infections. *Clin Orthop Rel Res* 223:194-197, 1987.
49. McCarthy JT, Stekelberg JM: Infective endocarditis in patients receiving long-term hemodialysis. *Mayo Clin Proc* 75:1008-1014, 2000.
50. McGowan DA, Hendry JM: Is antibiotic prophylaxis required for dental patients with joint replacements? *Br Dent J* 158:336-338, 1985.
51. Nashelsky MB, Lawrence CH: Accuracy of cause of death determination without forensic autopsy examination. *Am J Forensic Med Pathol* 24:313-319, 2003.
52. Neu HC: Prophylaxis—has it at last come of age? *J Antimicrob Chemother* 5:331-333, 1979.
53. Osborn MK, Steinberg JP: Subdural empyema and other suppurative complications of paranasal sinusitis. *Lancet Infect Dis* 7:62-67, 2007.
54. Osmon DR: Antibiotic prohylaxis in adults. *Mayo Clin Proc* 75:98-109, 2000.
55. Pallasch TJ: Perspectives on the 2007 AHA endocarditis prevention guidelines. *Calif Dent Assoc J* 35:507-513, 2007.
56. Pallasch TJ: Antibiotic prophylaxis: problems in paradise. *Dent Clin North Am* 47:665-679, 2003.
57. Pallasch TJ: A critical appraisal of antibiotic prophylaxis. *Int Dent J* 39:183-196, 1989.
58. Pallasch TJ, Slots J: Antibiotic prophylaxis and the medically compromised patient. *Periodontol 2000* 10:107-128, 1996.
59. Pallasch TJ, Wahl MJ: Focal infection: new age or ancient history? *Endod Topics* 4:323-345, 2003.
60. Paluzzi RG: Antibiotic prophylaxis for surgery. *Med Clin North Am* 77:427-441, 1993.
61. Paterson DL, Dominguez FDA, Chang FY, et al: Infective endocarditis in solid organ transplant recipients. *Clin Infect Dis* 26:689-6934, 1998.
62. Peri WA Jr: Infections in breast transplant recipients. *Clin Infect Dis* 18:141-148, 1994.
63. Pittet B, Moutandon D, Pittet D: Infection in breast implants. *Lancet Infect Dis* 5:94-106, 2004.
64. Podgrell MA, Welsby PD: The dentist and prevention of infective endocarditis. *Br Dent J* 139:112-116, 1975.
65. Poole C: Low P-values or confidence intervals: which are more durable? *Epidemiology* 12:291-294, 2001.
66. Poss R, Thornhill TS, Ewald FC, et al: Factors influencing the incidence and outcome of infection following total joint arthroplasty. *Clin Orthop Rel Res* 182:117-126, 1984.
67. Reisner SA, Rinkevich D, Mariewicz W, et al: Cardiac involvement in patients with myeloproliferative disorders. *Am J Med* 93:498-504, 1992.
68. Ren Y-F, Malmstrom HS: Effectiveness of antibiotic prophylaxis in third molar surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Oral Maxillofacial Surg* 65:1909-1921, 2007.
69. Ribera E, Miro JM, Cortes E, et al: Influence of human immunodeficiency virus I infection and degree of immunodeficiency characteristics and outcome of infective endocarditis in intravenous drug users. *Arch Intern Med* 158:2043-2050, 1998.
70. Roberts GJ: Dentists are innocent! "Everyday" bacteremia is the real culprit: a review and assessment of the evidence that dental surgical procedures are principal causes of bacterial endocarditis in children. *Pediatr Cardiol* 20:317-325, 1999.
71. Schindler OS, Spencer RF, Smith MD: Should we use a separate knife for the skin? *J Bone Joint Surg* 88B:382-385, 2006.
72. Schwartz AB, Larson EL: Antibiotic prophylaxis and postoperative complications after tooth extraction and implant placement: a review of the literature. *J Dent* 35:881-888, 2007.
73. Sell B, Evans J, Horn B: Brain abscess and hereditary telangiectasia. *South Med J* 101:616-618, 2008.
74. Sendi P, Bregenzer T, Zimmerli A: Spinal epidural abscess in clinical practice. *QJM* 101:1-12, 2008.
75. Shovlin CL, Guttmacher AE, Buscarini E, et al: Diagnostic criteria for hereditary hemorrhagic telangiectasia (Rendu-Osler-Weber syndrome). *Am J Med Genet* 91:66-67, 2000.
76. Shovlin CL, Jackson JE, Bamford KB, et al: Primary determinants of ischaemic stroke/brain abscess risk are independent of severity of pulmonary arteriovenous malformations in hereditary hemorrhagic telangiectasis. *Thorax* 63:259-266, 2000.
77. Starkbaum M, Durack D, Beeson P: The "incubation period" for subacute bacterial endocarditis. *Yale J Biol Med* 50:49-58, 1977.
78. Steckelberg JM, Wilson WR: Risk factors for infective endocarditis. *Infect Dis Clin North Am* 7:9-19, 1993.
79. Steiner I: Nonbacterial thrombotic versus infective endocarditis: a necropsy study of 320 cases. *Cardiovasc Pathol* 4:207-208, 1995.
80. Sterne JAC, Davey Smith G, Cox DR: Sifting the evidence—what's wrong with significance tests? *BMJ* 322:226-231, 2001.
81. Stingu C-S, Eschrich K, Rodloff AC, et al: Periodontitis is associated with loss of colonization of *Streptococcus sanguis*. *J Med Microbiol* 57:495-499, 2008.
82. Stokes T, Ritchey R, Wrayon D: Prophylaxis against infective endocarditis: summary of the NICE guidelines. *Heart* 94:930-931, 2008.
83. Stone HH: Basic principles in the use of antibiotic prophylaxis. *J Antimicrob Chemother* 14:33-37, 1981.
84. Strom BL, Abrutyn E, Berlin JA, et al: Dental and cardiac risk factors for infective endocarditis: a population based, case-control study. *Ann Intern Med* 120:761-769, 1998.
85. Tacconelli E, De Angelis G, Cataldo MA, et al: Does antibiotic exposure increase the risk of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) isolation? A systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 61:26-38, 2008.
86. teVeldhuis EC, teVeldhuis AH, van Dijk FS, et al: Rendu-Osler-Weber disease: update of medical and dental considerations. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 105:e38-e41, 2008.
87. Tzukert AA, Leviner E, Benoliel R, et al: Analysis of the American Heart Association's recommendations for the prevention of infective endocarditis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 62:276-279, 1986.
88. van Burik JAK, Wesidorf DJ: Infections in recipients of blood and bone marrow transplantations. *Hematol/Oncol Clin North Am* 13:1005-1009, 1999.
89. van de Pol GJ, Stunn PDJ, van Loon CJ, et al: Microbiological cultures of allografts of the femoral head just before transplantation. *J Bone Joint Surg* 89B:1225-1228, 2007.
90. Waddell TK, Rotstein OD; Committee on Antimicrobial Agents, Canadian Infectious Disease Society: Antimicrobial prophylaxis in surgery. *CMAJ* 151:925-931, 1994.
91. Waghorn DJ: Overwhelming infection in asplenic patients: current best practice preventive measures are not being followed. *J Clin Pathol* 54:214-218, 2001.
92. Wahl MJ: Osteoradionecrosis prevention myths. *Int J Radiat Oncol Biol Physics* 64:661-669, 2006.
93. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al: Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association. A guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia and the Quality Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Circulation* 116:1736-1754, 2007.
94. Xiong Y-O, Yeaman MR, Bayer AS: In vitro antibacterial activities of platelet microbicidal protein and neutrophil defensin against *Staphylococcus aureus* are influenced by antibiotics differing in mechanisms of action. *Antimicrob Agents Chemother* 443:1111-1117, 1999.
95. Yeaman MR: The role of platelets in antimicrobial host defense. *Clin Infect Dis* 25:951-970, 1997.

CAPÍTULO 50

Complicações Orais da Terapia contra o Câncer

RAJESH V. LALLA, MICHAEL T. BRENNAN E MARK M. SCHUBERT

O tratamento do câncer vem se tornando cada vez mais complexo com o uso de protocolos de quimioterapia e radioterapia mais agressivos, além da aplicação disseminada da combinação de protocolos, que incluem diversas modalidades de tratamento, incluindo cirurgia, quimioterapia, radioterapia e tratamentos mais recentes, imunonologicamente mediados. O resultado é a oportunidade de melhorar o controle da doença, bem como alcançar sua cura. Os protocolos que usam regimes de doses elevadas de quimioterápicos ou quimioterapia combinada com radioterapia seguida por transplante de células-tronco hematopoéticas (TCH) também estão sendo cada vez mais utilizados para tratar diversos tipos de câncer.

Esses avanços na terapia contra o câncer possuem o poder de preservar vidas, contudo, com frequência, apresentam morbidade e complicações significativas. Atenção considerável está, atualmente, sendo prestada ao significado médico das complicações da terapia contra o câncer e aos efeitos dessas complicações na qualidade de vida. Estudos mostram que as complicações orais da terapia contra o câncer podem interferir de forma significativa no curso da terapia contra o câncer, afetar de forma adversa a qualidade de vida geral e aumentar o custo dos cuidados.[78] Além disso, diversas complicações orofaciais crônicas podem afetar bastante a qualidade de vida a longo prazo e a função oral após a terapia contra o câncer. A prevenção e o tratamento bem-sucedidos das complicações orais da terapia contra o câncer podem reduzir a dor, o sofrimento e a incapacidade, ao mesmo tempo que diminuem o risco das complicações que podem interferir no tratamento antineoplásico em curso ou que resultem em comprometimento funcional perene.

As complicações orais da quimioterapia ou radioterapia são similares em muitos aspectos, mas algumas complicações são exclusivas de uma modalidade terapêutica específica. Ambos os enfoques terapêuticos provocam mucosite oral, disgeusia e disfunção das glândulas salivares. Existe uma considerável diferença entre as duas modalidades, com relação à duração da toxicidade, que pode ser transiente (ou seja, durante a quimioterapia) ou progressiva e permanente (como costuma ocorrer na radioterapia). Como a quimioterapia contra o câncer muitas vezes é aplicada de forma sistêmica, a toxicidade sistêmica pode aumentar o risco de complicações orais (como a mielossupressão, que resulta em infecção oral e sangramento). Ao contrário, os efeitos da radioterapia são primariamente limitados aos tecidos irradiados.

COMPLICAÇÕES ORAIS DA QUIMIOTERAPIA

Em geral, os efeitos terapêuticos e as toxicidades da quimioterapia contra o câncer podem surgir do dano provocado às células que se dividem rapidamente e às células normais. Somente alguns agentes antineoplásicos têm como alvos específicos as células cancerosas. Consequentemente, a maioria dos agentes quimioterápicos contra o câncer provoca, inadvertidamente, danos aos tecidos normais do corpo. Como a taxa de crescimento do câncer geralmente é muito mais elevada que o crescimento da maioria dos compartimentos teciduais normais, há diferença quantitativa com relação ao dano provocado às células neoplásicas, quando comparada ao dano às células normais. Apesar de os efeitos tóxicos sistêmicos da quimioterapia contra o câncer geralmente resultarem do dano às células em constante divisão, algumas toxicidades resultam de dano não especificamente relacionado com a divisão celular (Quadro 50-1).

As complicações orais da terapia antineoplásica podem resultar diretamente dos efeitos citotóxicos (efeitos tóxicos diretos) dos fármacos nos tecidos orais (incluindo as glândulas salivares) ou resultar da terapia que envolve tecidos distantes (efeitos tóxicos indiretos). A apresentação clínica das complicações geralmente representa o resultado de interações complexas entre múltiplos fatores. Essas complicações orais estão no Quadro 50-2.

Diversos fatores afetam a expressão clínica dos efeitos tóxicos orais da quimioterapia, sendo mais proeminente qual agente quimioterápico está sendo administrado, bem como suas doses e intervalos. A elevada taxa de renovação dos tecidos da mucosa bucal faz com que ela esteja em risco com relação aos efeitos citotóxicos de muitos agentes antineoplásicos. Os danos diretos à mucosa podem ser acentuados por muitos fatores, incluindo (1) disfunções das glândulas salivares, o que compromete a barreira e funções lubrificantes próprias da saliva; (2) irritação ou traumatismo à mucosa (quer seja da função oral normal, de medicamentos e ou da respiração bucal); e (3) infecções provocadas pela microbiota bucal nativa (especialmente patógenos orais oportunistas), patógenos adquiridos e a reativação de herpesvírus latentes que provocam complicações locais e sistêmicas nesses pacientes que se tornaram imunossuprimidos.[62]

Efeitos Tóxicos Orais Diretos

Mucosite oral

Os termos *mucosite oral* e *estomatite* foram muito utilizados de forma intercambiável no passado, mas eles não refletem processos idênticos. *Estomatite* é um termo mais geral e deve ser aplicado a qualquer condição inflamatória dos tecidos orais, independentemente da causa, incluindo infecções e alterações autoimunes. O termo *mucosite oral* está sendo cada vez mais aplicado à inflamação e ao colapso da mucosa oral que resulta do dano provocado por agentes quimioterápicos ou radioterápicos.[64] *Mucosite oral* é o termo preferido para representar a toxicidade direta à mucosa em decorrência das terapias contra o câncer nos tecidos da mucosa oral.

Epidemiologia. A mucosite oral é problema significativo em pacientes que recebem quimioterapia para tumores sólidos. Um estudo mostra que 303 de 599 (51%) pacientes, em uso de qui-

mioterapia para tumores sólidos ou linfomas, desenvolveram mucosite oral ou gastrintestinal (GI), ou ambas.[17] A mucosite oral ocorreu em 22% de 1.236 ciclos de quimioterapia, a mucosite GI desenvolveu-se em 7% dos ciclos e as mucosites oral e GI associadas em 8% dos ciclos. Dentre os pacientes que receberam quimioterapia de elevadas doses antes do TCH, uma porcentagem ainda mais elevada (aproximadamente 75% de 80%) desenvolveu mucosite oral clinicamente significativa.[83]

Morbidade. A mucosite oral pode ser muito dolorosa e afetar significativamente o estado nutricional, bem como os cuidados de higiene oral e a qualidade de vida.[16,42] Para os pacientes que recebem quimioterapia de elevadas doses antes do TCH, a mucosite oral foi relatada como a complicação mais debilitante do transplante.[4,80] Em pacientes imunossuprimidos em decorrência da quimioterapia, a maior gravidade da mucosite oral estava bastante associada ao aumento dos dias em que foi necessária a nutrição parenteral total e a terapia narcótica parenteral, bem como aumento do número de dias com febre, incidência significativa de infecção, aumento do tempo de internação hospitalar e cobrança total aumentada por paciente internado.[83] A redução na próxima dose de quimioterapia foi duas vezes mais comum após ciclos com mucosite do que após ciclos sem mucosite.[17] A mucosite não apresenta preocupação somente com relação à dor e ao sofrimento, mas também pode provocar toxicidade limitante da dose da quimioterapia contra o câncer com efeitos diretos na sobrevivência do paciente.

QUADRO 50-1

Toxicidade Sistêmica da Quimioterapia para o Câncer

TOXICIDADE DIRETA	OUTRAS TOXICIDADES
Medula óssea	Coração
Neutropenia	Fígado
Trombocitopenia	Pulmões
Anemia	SNC
Mucosa gastrintestinal	Rim
Mucosite	
Náusea, vômito e diarreia	
Distúrbios nutricionais	
Mucosa oral	
Pele	
Folículos pilosos	
Gônadas	

QUADRO 50-2

Complicações Orais da Quimioterapia para o Câncer

TOXICIDADES DIRETAS	TOXICIDADES INDIRETAS
Mucosite oral	Mielossupressão
Disfunção das glândulas salivares	Neutropenia, imunossupressão
Neurotoxicidade	Anemia
Neuropatias do nervo trigêmeo	Trombocitopenia
Disfagia	Infecção
Hipersensibilidade dentária	Viral (HSV, VZV, CMV, EBV, outras)
Disfunção temporomandibular	Fúngica (*Candida*, *Aspergillus*, outras)
Dor miofascial	Bacteriana
Disfunção da articulação temporomandibular	Mucosite gastrintestinal
Crescimento e desenvolvimento dentário e esquelético (pacientes pediátricos)	Alterações nutricionais
Anomalias na dentição	Náusea e vômitos
Alterações no desenvolvimento dos ossos gnáticos	Dano ácido aos tecidos orais
Osteonecrose relacionada com a terapia com bifosfonatos	Reflexos aumentados de vômito

Patogênese e apresentação clínica. A superfície mucosa que recobre toda a cavidade oral possui taxas de renovação celular diferentes, que podem variar de 4 a 5 dias para a mucosa não ceratinizada, como a mucosa jugal e labial, até 14 dias para a mucosa do palato duro ortoceratinizado. Quanto mais rápida a taxa de divisão celular das células epiteliais progenitoras, mais elevada será a suscetibilidade aos danos decorrentes da quimioterapia ou da radioterapia. Os mecanismos envolvidos são mais complexos, contudo, do que os danos diretos simples às células epiteliais da boca, decorrentes de quimioterapia ou radioterapia. O modelo atualmente aceito para a patogênese da mucosite postula cinco estágios associados ao dano tecidual e seu reparo. Acredita-se que o início do dano tecidual direto seja mediado pela produção de espécies reativas de oxigênio que resultam em morte celular. Esse estágio é seguido pela ativação de mensageiros secundários que aumentam a produção de citocinas pró-inflamatórias no epitélio da mucosa e nos tecidos submucosos, levando ao dano tecidual disseminado. Por meio de mecanismos de retroalimentação, essas citocinas podem ampliar a cascata de agressão tecidual ainda mais, levando à ulceração e à infecção secundária. O estágio final é caracterizado pela estimulação da proliferação epitelial e sua diferenciação, levando ao reparo da mucosa.[77]

Histopatologicamente, o dano à mucosa é caracterizado por atrofia da mesma, infiltrado de células inflamatórias, degradação do colágeno e edema.[49] Clinicamente, essas alterações são inicialmente evidenciadas sob a forma de vermelhidão da mucosa. À medida que o dano aumenta com relação às células da camada basal, a lesão pode manifestar-se sob a forma de ulcerações isoladas. O processo progride para úlceras confluentes, com frequência recobertas por exsudato branco de fibrina pseudomembranosa (Fig. 50-1).

Em decorrência da complexa cascata de eventos que ocorrem, as lesões podem surgir de 1 a 2 semanas após a quimioterapia estomatotóxica. As lesões geralmente são limitadas às regiões não

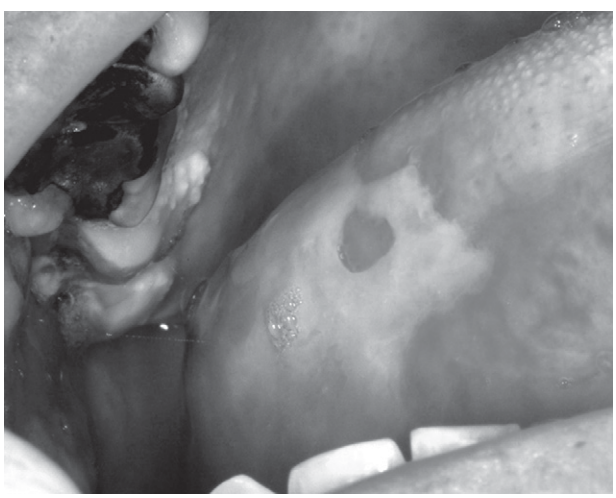


FIGURA **50-1** Úlcera em decorrência da mucosite oral envolvendo a margem lateral e face inferior (ventre) da língua.

ceratinizadas, como mucosas labial e jugal, bordas laterais da língua e palato mole. Os tecidos ceratinizados, como a gengiva fixa, o dorso da língua e o palato duro são menos atingidos. A mucosite costuma cicatrizar em 2 a 4 semanas após a última dose da terapia estomatotóxica.[43] As infecções orais provocadas por organismos adquiridos durante a hospitalização e pela reativação de vírus latentes [como herpes simples (HSV), citomegalovírus (CMV) e vírus da varicela-zóster (VZV)] também podem influenciar a apresentação clínica da mucosite e podem prolongar a duração das lesões ulceradas.

A presença de ressecamento oral, resultante dos efeitos tóxicos diretos dos agentes quimioterápicos sobre as glândulas salivares, concomitantemente com a ação de agentes não quimioterápicos com efeitos colaterais xerostômicos ou desidratação, levam à diminuição da hidratação e da lubrificação da mucosa. Essa secura oral pode exacerbar as lesões de mucosite por meio do aumento do traumatismo nas lesões existentes ou provocar traumatismo suficiente para iniciar uma nova lesão oral.

Conduta. O tratamento da mucosite atualmente focaliza a diminuição da dor e os esforços para reduzir a influência de fatores secundários sobre a mucosite. Com base em extensa revisão sistemática da literatura, o Mucositis Study Group da Multinational Association for Supportive Care in Cancer e da International Society of Oral Oncology (MASCC/ISOO) desenvolveu regras de procedimentos para a prática clínica na conduta da mucosite.[37] Esses procedimentos são discutidos subsequentemente e mencionados na Tabela 50-1.

Controle da dor. O controle da dor é alcançado por meio de várias estratégias, incluindo anestésicos tópicos, agentes de recobrimento da mucosa e medicamentos antiálgicos sistêmicos. Prefere-se a aplicação focal de agentes anestésicos tópicos sobre a administração oral disseminada por muitos motivos. A anestesia generalizada da mucosa oral apresenta o risco de traumatismo acidental à mesma. O uso generalizado de colutórios anestésicos também pode reduzir ou eliminar o reflexo da tosse, o que pode aumentar o risco de pneumonia por aspiração. A absorção sistêmica ou a deglutição de anestésicos, a partir da mucosa ulcerada, pode resultar em toxicidade sistêmica, dependendo do agente e da dose que for ingerida. Contudo, quando a mucosite se torna extensa, a aplicação tópica generalizada intencional de anestésico frequentemente é utilizada para reduzir a dor.

Uma abordagem comum para o tratamento da mucosite oral é usar uma solução combinada que inclui vários agentes, como anestésicos tópicos, agentes de recobrimento e fármacos antifún-

TABELA **50-1**

Agentes Estudados para a Mucosite Oral

CLASSE DO AGENTE	AGENTE	CONDIÇÃO OU PROCEDIMENTOS DA MASCC/ISOO* PARA O TRATAMENTO DA MUCOSITE ORAL
Crioterapia	Porções de gelo colocadas na boca, iniciando-se 5 minutos antes da administração da quimioterapia e reabastecida, conforme a necessidade, de 30 a 60 minutos, dependendo da meia-vida do agente	Recomendado durante a administração da quimioterapia em *bolus* com 5-fluoracila, edatrexato e melfalana[55]
Fator de crescimento	Fator 1 de crescimento de ceratinócitos IV	Recomendado em pacientes com doenças malignas hematológicas submetidos a quimioterapia com doses elevadas e irradição total do corpo antes do transplante autólogo de células-tronco; aprovado pela FDA nessa população[79,85]
	Fator 20 de crescimento de fibroblastos IV	Desenvolvido para a mucosite induzida por quimiterapia e recentemente descontinuado em função dos resultados negativos nos ensaios clínicos[45]
Agentes anti-inflamatórios	Colutórios de cloridrato de benzidamina	Recomendado para pacientes que estão sob RT com dose moderada, baseado em evidências prévias,[24,44] mas não aprovado pela FDA; ensaio clínico de fase III descontinuado por causa dos resultados negativos das análises parciais
Antioxidantes	Amifostina IV	Sem normas de procedimentos; evidências insuficientes dos benefícios para mucosite oral induzida por radiação[6,9]
	N-acetil-cisteína tópica	Atualmente, em ensaios clínicos para mucosite oral induzida por radioterapia[68]
Promotores da cicatrização	Glutamina tópica	Atualmente, em ensaios clínicos para mucosite oral induzida por quimioterapia[63]
Agentes antimicrobianos	Pastilhas antimicrobianas	Não recomendado para prevenção da mucosite oral induzida por radioterapia[3]
	Aciclovir sistêmico e seus análogos	Não recomendado para prevenção da mucosite oral induzida por quimioterapia[3]
	Colutórios de clorexidina	Não recomendado para prevenção da mucosite oral induzida por radioterapia ou para o tratamento da mucosite oral induzida por quimioterapia [3]
Agentes de recobrimento tópico	Sucralfato tópico	Não recomendado para prevenção da mucosite oral induzida por radioterapia[3]
Terapia com *laser*	*Laser*	Sugerida para pacientes que estão sob quimioterapia com doses elevadas ou quimioterapia antes do transplantes de células hematopoéticas, quando houver disponibilidade de tecnologia/treinamento adequados[5,55,71]

* Mucositis Study Group da Multinational Association for Supportive Care in Cancer e da International Society of Oral Oncology
FDA, Food and Drug Administration; *RT*, Radioterapia.

gicos. Ao usar esses agentes, o clínico se depara com numerosas considerações, como a seguir:

1. Todos os agentes são necessários? Ainda não foi demonstrado que os antifúngicos tópicos são efetivos como agentes profiláticos, especialmente em pacientes imunossuprimidos. Um agente de recobrimento é necessário, ou seria um simples anestésico tópico suficiente? Os agentes são coletivamente compatíveis?
2. Todos os agentes e seus ingredientes não ativos são bem tolerados? O elixir de difenidramina contém álcool, corantes e agentes flavorizantes, todos com potencial irritativo sobre a mucosa danificada.
3. Os medicamentos foram combinados nas proporções corretas e o paciente está usando um volume adequado para receber a dose apropriada? A combinação reduz a concentração de cada agente a um nível sub-ótimo?
4. Qual é a razão custo/benefício do enxaguatório? Os custos farmacêuticos adicionais para fazer um colutório combinado são amenizados por aumento significativo de sua efetividade e conveniência quando comparado aos agentes isolados? Como o objetivo principal desses enxaguatórios é promover o alívio da dor, essa pode ser uma consideração importante.

Quando as estratégias tópicas de controle da dor tornam-se insuficientes para isso, faz-se necessário o uso de analgésicos sistêmicos. Os opioides geralmente são os fármacos de escolha. Diversos modos de administração, como comprimidos orais de liberação programada, adesivos dérmicos e supositórios também podem ser usados para prover alívio adequado da dor.

A combinação de cateteres venosos semi-implantáveis de longa duração e a administração computadorizada do medicamento, por meio de pulsos, para prover analgesia controlada pelo paciente, aumentou significativamente a habilidade para controlar a dor em decorrência da mucosite grave; ao mesmo tempo, reduziu a dose e os efeitos adversos dos analgésicos opioides. Os guias de procedimentos da MASCC/ISOO recomendam a analgesia com morfina controlada pelo paciente para os pacientes submetidos à TCH.[3]

Manutenção da higiene oral. Diversos estudos mostram que a boa higiene oral possui papel importante no tratamento da mucosite oral.[8,10,47] Os guias de procedimentos da MASCC/ISOO recomendam o uso de protocolos de cuidados orais padrões, incluindo a escovação dental com escova macia, o uso de fio dental e o uso de colutórios não medicamentosos (como bochecho com solução salina e bicarbonato de sódio). Pacientes e profissionais devem ser instruídos a respeito da importância da higiene oral eficiente.

Intervenções terapêuticas. Diversos agentes foram estudados para a prevenção da mucosite oral ou para reduzir sua gravidade, incluindo crioterapia, fatores de crescimento, agentes anti-inflamatórios, agentes antibacterianos, promotores da cicatrização e agentes de recobrimento da mucosa. A Tabela 50-1 assinala alguns agentes estudados mais recentemente para a mucosite oral. As recomendações da MASCC/ISOO também são fornecidas para agentes nos quais existe um guia de procedimentos.

Disfunção das glândulas salivares

A saliva possui papel importante na manutenção da saúde oral. Apesar de os efeitos da radiação ionizante no tecido das glândulas salivares serem bem documentados, os efeitos correspondentes da quimioterapia para o câncer não o são. Em geral, os efeitos de vários agentes quimioterápicos sobre a função das glândulas salivares geraram resultados inconsistentes, com experimentos mostrando efeitos variados sobre a taxa de fluxo, sobre a sialoquímica e com relação às queixas de xerostomia.[34,41,60] Investigações histopatológicas das glândulas salivares maiores não foram relatadas, contudo, um estudo *post-mortem* mostrou que as glândulas salivares menores sofrem danos após a administração de vários agentes quimioterápicos, com alterações evidentes nas primeiras três semanas após a administração da quimioterapia seguida por reparo gradual com mínimas ou mesmo ausência de sequelas após período de diversas semanas a meses desde o início da terapia. As observações clínicas apoiam a noção de que as alterações na função salivar associadas à quimioterapia contra o câncer geralmente são reversíveis, enquanto as alterações observadas após a exposição das glândulas salivares à radioterapia são irreversíveis.

Os pacientes com disfunção das glândulas salivares deveriam ser avaliados para determinar se estão recebendo outros medicamentos que podem alterar a função salivar (p. ex., anticolinérgicos, antieméticos ou antidepressivos tricíclicos). A secura da boca também pode ser exacerbada pela respiração bucal, pela administração de oxigênio ou pela desidratação.

Tentativas de lidar com a disfunção das glândulas salivares podem ter efeitos benéficos sobre a qualidade da saúde oral dos pacientes com câncer. O uso frequente de solução salina normal como colutório pode ajudar a manter as superfícies mucosas hidratadas, limpar os fragmentos e estimular a função das glândulas salivares por períodos curtos. Substitutos da saliva (agentes de lubrificação da mucosa oral) podem gerar alívio sintomático temporário. Outras estratégias para estimular as glândulas salivares incluem o uso da "estimulação por meio do paladar", com goma de mascar ou balas sem açúcar, e dietas que usam medicamentos colinérgicos. Relata-se que o betanecol, a cevimelina e a pilocarpina, que estimulam diretamente as glândulas salivares, são úteis para o tratamento da xerostomia quando ainda há presença de tecido de glândula salivar funcional remanescente.[46] O aumento da ingestão de alimentos úmidos (como gelatinas com sabor), molhos e caldos pode melhorar o desconforto ao alimentar-se. Deve-se manter os lábios ressecados, ou com fissuras, lubrificados com agentes como cremes à base de lanolina e agentes de hidratação para pele sem perfume e não medicamentosos. O uso sobre os lábios de agentes tópicos que contêm antibióticos pode ser indicado para evitar a infecção secundária, especialmente em pacientes imunossuprimidos.

Neurotoxicidade

A neurotoxicidade direta resultante de quimioterapia contra o câncer foi observada com certos fármacos quimioterápicos (mais comumente os agentes microtubulares, como a vincristina, a vimblastina e o taxol). Essa neurotoxicidade pode resultar em dor maxilar ou mandibular grave, de localização profunda e pulsante, que pode imitar a pulpite ou periapicopatia (ou seja, dor de dente). Geralmente, considera-se a neurotoxicidade como complicação relacionada com a dose desses fármacos e é importante que se faça o diagnóstico imediato.[52] O exame dental/periodôntica adequado (incluindo teste de sensibilidade dentária, se necessário) deve ser realizado para excluir uma fonte pulpar ou periodôntica da dor. Os analgésicos contendo opioides podem ser úteis no controle da dor e pode-se considerar o uso de outros medicamentos neurologicamente ativos. A neurotoxicidade pode ser transitória e, geralmente, diminui rapidamente após a redução da dose ou encerramento da quimioterapia.

Os pacientes ocasionalmente relatam hipersensibilidade térmica em seus dentes após a quimioterapia. Os sintomas, geralmente, regridem espontaneamente dentro de poucas semanas a meses após a descontinuidade da quimioterapia. Fluoretos tópicos para escovação, dentifrícios dessensibilizantes e vernizes dentinários podem ser úteis na redução ou eliminação dos sintomas.

A disfunção do paladar (disgeusia) é um problema neurossensorial que pode estar associado à quimioterapia.[12,22] Os receptores gustativos são células derivadas do neuroepitélio com taxa de renovação de aproximadamente 10 dias, que costumam se regenerar se não forem danificados de forma irreversível. Além disso, o dano às células dos receptores olfatórios precisa ser considerado quando o paciente possui disfunção gustativa. As aberrações do paladar podem variar da hipergeusia à hipogeusia, ou até a disgeusia. Alguns pacientes relatam simultaneamente diversos sintomas diferentes – hipergeusia com alguns sabores e disgeusia com outros. Os pacientes que recebem quimioterapia para o câncer ocasionalmente relatam gosto ruim que resulta da difusão do fármaco na cavidade oral, conhecida como "fenômeno do gosto venoso".

As alterações da articulação temporomandibular e a dor miofascial podem manifestar-se como dor facial, dor de cabeça e disfunção da articulação temporomandibular e, ocasionalmente, dor de ouvido ou de garganta. As queixas com base miofascial, geralmente, resultam do fato de cerrar os dentes ou bruxismo em

resposta ao estresse, à disfunção do sono ou, ocasionalmente, à toxicidade de certos medicamentos ao sistema nervoso central (SNC). O uso a curto prazo de relaxantes musculares ou agentes ansiolíticos, além da fisioterapia (p. ex., aplicações de calor úmido, massagens e alongamento cuidadoso), costuma solucionar esses problemas. Contenções oclusais podem ser usadas durante o sono para auxiliar os pacientes com tendências mais persistentes de cerrar os dentes/bruxismo e que apresentam dor ao acordar.

Alterações no crescimento e desenvolvimento dentário e esquelético

À medida que aumentou o número de sobreviventes do câncer infantil, o risco de dano às estruturas dentárias e esqueléticas em desenvolvimento decorrentes da terapia contra o câncer tornou-se evidente. O dano aos dentes em desenvolvimento relacionado com a quimioterapia incluem dentina e esmalte hipoplásicos, raízes encurtadas e cônicas, dentes com defeitos semelhantes à taurodontia, microdontia, formação incompleta do esmalte e agenesia completa dos dentes.[15,33,50,67] Os padrões de erupção podem estar alterados e alterações no crescimento e desenvolvimento do osso alveolar, mandibular e maxilar podem ter implicações ortodônticas e cosméticas. A adição da radioterapia aos protocolos de tratamento (p. ex., irradiação do crânio para leucemia ou irradiação corporal total para TCH) aumenta significativamente o risco de dano para os dentes em desenvolvimento.

Osteonecrose dos ossos gnáticos relacionada com a terapia com bifosfonatos

Nos últimos anos, a osteonecrose dos ossos gnáticos (OOG) surgiu como nova complicação oral em pacientes que recebem a terapia com bifosfonatos. Apesar de essa complicação também ter sido relatada em pacientes que recebem bifosfonatos orais para osteoporose, os pacientes com câncer sob terapia intravenosa com bifosfonatos estão sob risco significativamente maior.[56] A complicação manifesta-se sob a forma de osso exposto na mandíbula ou maxila, frequentemente acompanhado por infecção, dor e edema (Fig. 50-2). O risco de OOG associada ao uso de bifosfonatos parece estar relacionado com a combinação (1) do potencial antirreabsorção dos bifosfonatos administrados, (2) da quantidade do fármaco depositado no osso, e (3) da ocorrência de situações que requerem a reparação ou remodelação óssea. A maioria dos casos ocorreu após exodontias ou cirurgias dentárias, mas a OOG associada aos bifosfonatos também pode ocorrer espontaneamente.

Há estudos indicando que o risco para osteonecrose aumenta com a duração da terapia com bifosfonatos e varia conforme o tipo de agente bifosfonato utilizado. Um estudo relatou que, de 105 pacientes que receberam ácido zoledrônico intravenoso, o risco para ostenoecrose foi de 1% após 12 meses de uso, de 7% aos 24 meses e de 21% após 24 meses. No mesmo estudo, dos 127 pacientes que receberam pamidronato intravenoso isoladamente ou pamidronato intravenoso, antes ou após o ácido zoledrônico intravenoso, o risco para osteonecrose foi de 0% até os 24 meses, 2% aos 36 meses e de 7% aos 48 meses.[2] Outro estudo mostrou que a frequência de OOG em casos de malignidade óssea, tratados principalmente com zoledronato ou pamidronato intravenoso, foi de 1 em 87 até 114 (0,88% até 1,15%). Se realizadas exodontias, a frequência calculada de OOG foi de 1 em 11 até 15 (6,67% a 9,1%). Neste estudo, a frequência de OOG em pacientes osteoporóticos, principalmente aqueles recebendo alendronato oral semanalmente, foi de 1 em 2.260 até 8.470 (0,01% a 0,04%). Quando se realizaram exodontias, a frequência calculada foi de 1 em 296 até 1.130 (0,09% até 0,34%). O tempo médio do início da terapia até o início da OOG foi de 12 meses para o zoledronato, 24 meses para o pamidronato e de 24 meses para o alendronato.[51]

Protocolos de tratamento efetivos ainda não foram identificados para a OOG. Geralmente, acredita-se que a cessação da administração dos bifosfonatos pode não ser suficiente para promover a cicatrização porque se estima que os bifosfonatos permaneçam no osso por até 10 anos. A prevenção é crucial. Os pacientes devem ser submetidos a exame odontológico antes de iniciar a terapia com bifosfonatos intravenosos. Idealmente, deve-se finalizar o tratamento de qualquer doença odontológica que requeira cirurgia ou exodontias e permitir que ela cicatrize antes do início da terapia com bifosfonatos.[54]



FIGURA **50-2** Osteonecrose da mandíbula relacionada com o uso da terapia com bifosfonatos. (Cortesia de Dr. Cesar Migliorati. Retirado de Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS: Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment, *Lancet Oncol* 7(6):508-514, 2006.)

Efeitos Tóxicos Orais Indiretos

Apesar de os efeitos tóxicos diretos serem, geralmente, as complicações orais mais notáveis da quimioterapia para o câncer, os efeitos orais indiretos podem, potencialmente, provocar maior preocupação. As toxicidades indiretas mais importantes são as infecções orais associadas à mielossupressão e à imunossupressão associada ao dano às células-tronco mielógenas e aos elementos celulares do sistema imunológico. Infecções orais e odontológicas preexistentes podem disseminar-se, com a cavidade oral funcionando como porta de entrada para organismos em direção aos tecidos profundos e para a circulação sistêmica.[32,40] Outros efeitos tóxicos indiretos na cavidade oral são trombocitopenia, anemia, e toxicidade ao TGI (p. ex., náusea, vômitos e alterações na absorção de nutrientes).

Infecções da mucosa oral

O risco de infecção aumenta à medida que o grau e a duração da imunossupressão também aumentam. Além disso, à medida que a imunossupressão piora, os sinais e sintomas clássicos de infecção oral (p. ex., vermelhidão, edema, dor) podem diminuir em razão da resposta imunológica deficiente. Os pacientes que recebem a terapia para o câncer podem ter infecções orais crônicas de baixo grau (doença periodôntica e infecções endodônticas) que podem tornar-se infecções graves quando os pacientes se tornam imunocomprometidos; ainda assim, essas infecções podem evoluir sem serem detectadas por mais tempo, em função da falta de resposta celular pelo sistema imunológico. Por causa dos efeitos mielotóxicos de muitas terapias para o câncer, à medida que diminuem as quantidades de neutrófilos e plaquetas, muitos pacientes com câncer são instruídos a parar de escovar seus dentes e de passar o fio dental quando as contagens sanguíneas caem abaixo de certos limites. Cessar a higiene oral pode, infelizmente, aumentar o risco de infecção oral.

Infecções fúngicas. A colonização superficial por espécies de *Candida*, especialmente a *Candida albicans*, é achado comum em pacientes com câncer que estão sob quimioterapia. À medida que o grau e a duração da imunossupressão aumentam em pacientes que recebem terapia mielossupressiva/imunossupressora, há aumento marcante no risco de infecções fúngicas orais invasivas, como a aspergilose e a mucormicose, além de diversos outros organismos fúngicos invasivos. Os organismos fúngicos e leveduriformes geralmente apresentam baixa infectividade, mas com alterações na imunidade sistêmica ou local, eles podem apresentar risco infeccioso significativo.

Fatores que afetam a colonização oral e o risco de infecção incluem alterações na microbiota bacteriana oral de competição (mais comumente associada ao uso de antimicrobianos sistêmicos), diminuição nas taxas de fluxo das glândulas salivares e imunossupressão, sendo este último especialmente relacionado com a neutropenia. Alterações na microbiota bacteriana oral em pacientes com câncer e mielossupressão fornecem condições para a colonização aumentada por cândida. Com o desenvolvimento de novas estratégias para evitar e tratar as infecções fúngicas, contudo, os organismos fúngicos associados às infecções orais estão variando. O uso profilático disseminado do fluconazol foi associado a números crescentes de infecções por *Candida glabrata (Torulopsis glabrata)* e de *Candida krusei*, que podem apresentar sensibilidade diminuída ao fluconazol e a outros agentes antifúngicos.[84]

As infecções orais por cândida podem ter várias apresentações clínicas – pseudomembranosa, eritematosa, atrófica, hiperplásica e invasiva. A forma mais comum é a candidíase pseudomembranosa, em que a colonização leve a grave da superfície ocorre por meio de massas elevadas, brancas, semelhantes a fragmentos compostos por esses organismos. Com a invasão das camadas celulares mais altas do epitélio da mucosa por hifas, a superfície mucosa pode tornar-se atrófica, muitas vezes com pouca ou nenhuma evidência de massas pseudomembranosas. A candidíase atrófica ou eritematosa é particularmente comum no dorso da língua, onde a única evidência clínica de infecção pode ser a perda local das papilas filiformes. As infecções por candidíase das comissuras labiais costumam manifestar-se por fissuras, dor e variados graus de eritema. Com a invasão mais profunda da mucosa, pode surgir lesão hiperplásica ou ulcerada. A candidíase invasiva, geralmente, caracteriza-se por lesões branco-amareladas discretas, firmes, quase coriáceas, com eritema marginal. Essas lesões são primariamente notadas em pacientes que estão significativamente imunocomprometidos e em risco para disseminação sistêmica. Apesar de as infecções por cândida na boca serem classicamente relatadas em associação a sintomas de "gosto metálico" e "aumento na sensibilidade a temperos", esses relatos não são frequentes em pacientes em terapia para o câncer.

O diagnóstico de infecção por *Candida* comumente requer a correlação da apresentação clínica das lesões com testes laboratoriais. As lesões clínicas costumam ser inespecíficas e, como a *Candida* pode ser um residente habitual, confiar apenas nas culturas fúngicas pode levar a resultados falso-positivos. O uso do exame de microscopia direta (com a coloração de *Gram* ou hidróxido de potássio para identificar hifas pseudorramificadas), seguido pela cultura para determinar as espécies de fungos, pode ser útil. Quantidade crescente de organismos do tipo *Candida* em cultura (1+ a 4+) geralmente está correlacionada com a crescente significância da infecção. Como espécies diversas de *Candida* podem apresentar sensibilidade distinta a diferentes antifúngicos, a determinação da espécie torna-se particularmente importante nos casos em que o paciente não responde à terapia ou quando há frequentes recorrências de candidíase oral. Para a candidíase hiperplásica e invasiva, a cultura feita com raspados ou esfregaços de superfície pode produzir resultados falso-negativos e a biópsia ou a cultura de amostras teciduais pode ser necessária, juntamente com colorações específicas para *Candida*, com a finalidade de estabelecer o diagnóstico definitivo.

Revisões mais recentes da biblioteca Cochrane assinalaram a eficácia de vários fármacos antifúngicos na prevenção e no tratamento da candidíase oral em pacientes com câncer.[11,87] Foi constatado que a nistatina, apesar de muito usada, é ineficaz, possivelmente em razão de não ser absorvida no trato GI. Foi observado que os fármacos parcialmente absorvidos no trato GI, como o clotrimazol ou miconazol, são efetivos e podem ser úteis para a infecção oral superficial. A infecção persistente ou localmente invasiva (incluindo a candidíase atrófica e eritematosa), especialmente quando existe risco para disseminação sistêmica, deve ser tratada com agentes sistêmicos adequados. Os azóis sistêmicos (p. ex., fluconazol, intraconazol e cetoconazol), que são totalmente absorvidos no trato GI, são muito efetivos contra esses microrganismos e, geralmente, são considerados como a forma mais eficaz de prevenir ou reduzir a colonização fúngica e a infecção subsequente. Esses fármacos são secretados na saliva; as concentrações salivares de fluconazol são diretamente proporcionais às suas concentrações no plasma.[38] Foi sugerido que os antifúngicos sistêmicos podem ser menos efetivos para candidíase oral em pacientes com produção salivar diminuída em razão da menor liberação oral do fármaco pela saliva. Em um estudo, não foi possível encontrar correlação entre as concentrações salivares do fluconazol e a resposta à terapia,[27] contudo, mais estudos sobre o tema ainda devem ser feitos.

O tratamento da infecção disseminada por cândida permanece difícil e pode ser complicado pela presença de organismos resistentes aos azóis. A anfotericina B e um agente mais recente, a caspofungina, são os antifúngicos sistêmicos de escolha para as micoses sistêmicas (profundas) graves, especialmente em pacientes imunocomprometidos. Os microrganismos que podem provocar infecções orais graves em pacientes imunocomprometidos com câncer incluem *Aspergillus, Mucor* e *Rhizopus*. Essas infecções costumam apresentar aspecto inespecífico e podem ser confundidas com outros efeitos tóxicos orais. O diagnóstico depende de testes laboratoriais e a terapia sistêmica deve ser instituída imediatamente porque essas infecções podem espalhar-se sistemicamente e levar a desfechos fatais.

Infecções virais. Os vírus do grupo herpes podem provocar doença oral importante em pacientes que recebem quimioterapia para o câncer.[70,72,73] Os vírus HSV, VZV, CMV e Epstein-Barr (EBV) são causas reconhecidas de lesões orais em pacientes com câncer. A maioria das infecções por HSV, VZV e EBV representa a reativação de vírus latentes, enquanto as infecções por CMV podem resultar de reativação de vírus latentes e também de vírus adquiridos recentemente. Outros vírus que podem provocar lesões orais na quimioterapia para o câncer e em pacientes em TCH são os adenovírus, os coxsackievírus e os vírus do herpes humano. O diagnóstico das lesões virais na boca pode ser feito por meio do exame de imunofluorescência direta de esfregaços das lesões, por meio de cultura viral e, algumas vezes, por meio do material de biópsia da lesão, usando marcações imuno-histoquímicas específicas para cada vírus.

Vírus do Herpes Simples. A apresentação clínica das infecções por HSV na orofaringe pode variar desde herpes labial localizado até ulcerações orofaringeanas disseminadas. Quando estão superpostas à mucosite induzida por quimioterapia, as lesões por HSV podem ser difíceis de serem reconhecidas clinicamente. O início rápido e dramático, ou a piora da mucosite ulcerativa, em pacientes que apresentam anticorpos para o HSV, ou que possivelmente foram expostos ao HSV podem necessitar da realização de testes para determinar a possibilidade de infecção oral por HSV.

A profilaxia com aciclovir e valaciclovir para o HSV é eficaz[28] e usada rotineiramente na maioria dos centros de transplante para pacientes soropositivos para o HSV que estão sendo submetidos à TCH. A dosagem oral pode ser trocada pela administração parenteral se o paciente for incapaz de tolerar medicamentos orais em decorrência de náusea ou de mucosite ulcerativa oral ou esofágica, ou se a absorção no GI for inadequada. Muitos casos de infecção por HSV em que inicialmente houve suspeita de etiologia relacionada com a resistência ao aciclovir podem estar relacionados com a dosagem inadequada ou diminuição da absorção do GI do aciclovir oral. Contudo, o HSV resistente ao aciclovir consiste numa crescente preocupação. O diagnóstico precoce da infecção por HSV é importante e as infecções são normalmente tratadas com sucesso com o aciclovir sistêmico. Não se incentiva o uso da terapia antiviral tópica nessa situação.

Vírus Varicela-Zóster. A apresentação mais frequente da infecção por VZV em pacientes que recebem terapias para o câncer são as lesões do herpes-zóster, caracterizadas por erupções vesiculares que seguem a distribuição dos dermátomos. Em pacientes imunocomprometidos, infecções graves por VZV podem envolver múltiplos dermátomos e existe risco significativo de disseminação, que pode resultar em doença grave, com risco de morte. Em pacientes suscetíveis, a infecção primária por VZV pode manifestar-se como lesões cutâneas vesiculares típicas da catapora; contudo, em pacientes imunossuprimidos, a infecção primária por

VZV pode ser potencialmente fatal. O exame por imunofluorescência direta do material de raspagem e o de culturas virais são usados para diagnosticar as infecções por VZV. O aciclovir e o fanciclovir são, atualmente, os fármacos de escolha para tratar essas infecções.[75]

Citomegalovírus. O CMV pode provocar lesões orais em pacientes imunossuprimidos. As lesões possuem aspecto não específico, com tendência para ulcerações irregulares recobertas por pseudomembrana de exsudato fibrinoso.[48,72] Esfregaços superficiais com raspagens ou esfregaços para realização de imunofluorescência direta possuem credibilidade menor para o diagnóstico de CMV, possivelmente porque o vírus parece infectar primariamente as células endoteliais e os fibroblastos (ou seja, profundamente, longe da superfície), o que gera pequenas quantidades de vírus livres. As culturas podem melhorar a detecção do CMV, mas a técnica mais confiável para o diagnóstico dessa doença parece ser a biópsia com marcações imuno-histoquímicas específicas para o CMV. O ganciclovir é o fármaco de escolha.

Vírus Epstein-Barr. As lesões de leucoplasia pilosa relacionadas com o EBV foram descritas em pacientes imunossuprimidos sem a infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, incluindo os pacientes submetidos a transplante de medula óssea.[7] Essas lesões não apresentam significado clínico aparente. Contudo, os linfomas e sarcomas imunoblásticos relacionados com o EBV podem manifestar-se sob a forma de lesões orais e linfadenopatias na região da cabeça e do pescoço e possuem desfecho potencialmente fatal. Enxertos com depleção de células T em pacientes em TCH foram associados a risco aumentado de aparecimento de linfomas relacionados com o EBV. Esses linfomas costumam ser responsivos à radioterapia.

Infecções bacterianas. Os diferentes nichos ambientais da cavidade oral – superfícies mucosas, sulco gengival e superfícies dentárias – abrigam ampla gama de organismos. Em pacientes imunossuprimidos, o potencial para aquisição de bactérias não orais também deve ser considerado. Como ocorre com as infecções fúngicas e virais, o risco de infecção bacteriana aumenta à medida que a gravidade e a duração da imunossupressão aumentam. A neutropenia é o principal fator de risco predisponente para a infecção bacteriana, com o risco aumentando consideravelmente quando a contagem de neutrófilos diminui para menos de 500/mm^3. A profilaxia antibiótica está indicada nessas situações.[14] À medida que os protocolos e os antibióticos para doenças infecciosas evoluíram, as pressões sobre a microflora oral foram constantemente alteradas. Ao longo dos anos, a microbiota oral em pacientes com câncer mostrou a alteração do risco inicial, que era de supercrescimento de bacilos entéricos, primariamente Gram-negativos (p. ex., *Pseudomonas, Escherichia coli*, *Serratia* e *Klebsiella*), para o risco relacionado com o reaparecimento da infecção principalmente por microrganismos Gram-positivos, especialmente espécies de estreptococos e estafilococos. A mucosite e a interrupção mecânica da mucosa oral podem criar um ponto de entrada para as bactérias orais e a colonização oral ou a infecção secundária dos tecidos da boca podem aumentar a gravidade e o curso da mucosite oral.[77]

Os colutórios à base de clorexidina podem promover a diminuição da taxa de colonização por bactérias sobre e ao redor dos dentes e ainda reduzir as infecções gengivais. Apesar de a clorexidina tópica (0,12% a 0,2%) ser efetiva na redução da colonização bacteriana por Gram-positivos e nas infecções periodontais associadas, estudos usando clorexidina para diminuir a gravidade e a duração da mucosite geraram resultados inconsistentes, com alguns estudos mostrando benefício e outros mostrando ausência de benefícios.[3]

Aparelhos protéticos removíveis mal adaptados podem friccionar a mucosa oral e aumentar o risco de invasão microbiana nos tecidos mais profundos. O dentista deveria ajustar as próteses removíveis antes que seja iniciada a quimioterapia e instruir os pacientes a trocar as soluções de imersão diariamente. Os pacientes submetidos à quimioterapia que estão sob o risco de desenvolver mucosite são incentivados a diminuir ou eliminar o uso da prótese durante a quimioterapia, para diminuir o risco de traumatismo e irritação à mucosa que podem exacerbar a mucosite oral. Os recipientes para deixar as próteses dentárias cobertas, nos quais não é utilizada solução antisséptica podem tornar-se rapidamente colonizados com vários patógenos, inclusive *Pseudomonas aeruginosa*, *E. coli*, espécies de *Enterobacter, Stafilococcus aureus*, espécies de *Klebsiella*, *T. glabrata* e C. *albicans*. A higienização rotineira dos recipientes em que a prótese é mantida, com uma solução alvejante fraca, pode evitar a contaminação e reduzir o risco de infecções orais associadas à prótese dentária removível.

Placas Dentárias, Cárie e Infecções Pulpares. A placa bacteriana dentária pode aumentar o risco de infecção local e sistêmica e deveriam direcionar esforços no sentido de mantê-la em níveis os menores possíveis. Existe clara necessidade de manter a aquiescência com protocolos efetivos de higiene oral para a remoção mecânica da placa (ou seja, escovação e uso do fio dental), associados ao uso de agentes antimicrobianos tópicos (p. ex., clorexidina), se necessário.

Cáries dentárias profundas, com risco de infecção da polpa, deveriam ser estabilizadas antes da terapia para evitar o risco de infecção pulpar e dor durante a terapia. As infecções pulpares e periapicais podem ter efeito significativo na quimioterapia para o câncer e podem ser difíceis de manejar em pacientes que estão recebendo quimioterapia; deve-se prestar atenção considerável na estabilização de infecção antes do tratamento médico. O teste diagnóstico cuidadoso e completo deve ser realizado para determinar a vitalidade pulpar e a condição endodôntica. O clínico deveria distinguir as infecções periapicais osteolíticas e as falhas endodônticas das condições periapicais não infecciosas, como cicatriz periapical, lesões de câncer metastático ou infiltrados leucêmicos que imitam infecção periapical. Se o procedimento endodôntico for necessário, é prudente que se permita haver tempo suficiente para avaliar a estabilização da infecção e o sucesso do tratamento antes de iniciar a quimioterapia para o câncer. A profilaxia antibiótica pode ser indicada se o risco de infecção subsequente for considerado clinicamente significativo. Se a doença periapical e pulpar estiverem associadas a dentes não restauráveis, todo esforço deve ser feito para extraí-los tão cedo quanto possível, para que haja o maior tempo plausível para a cicatrização antes do início do tratamento para o câncer.

Materiais temporários podem ser colocados até que o paciente tenha se recuperado da terapia para o câncer. Cáries incipientes mínimas podem ser tratadas com fluoretos e selantes até que se possa completar alguma terapia mais definitiva.

Procedimentos odontológicos e cirúrgicos invasivos devem ser realizados somente com o entendimento claro do estado imunológico e de coagulação do paciente. A Tabela 50-2 apresenta o guia de procedimentos para suporte antibiótico e de plaquetas. Cada caso deve ser avaliado individualmente e o médico do paciente e outros especialistas devem ser consultados antes que o clínico inicie os cuidados terapêuticos. Extrações deveriam ser o mais atraumáticas possível e esforços devem ser instituídos para promover a rápida estabilização e reparo. Os alvéolos dentários devem ser limpos (desbridados) e irrigados copiosamente. Deve-se levar em consideração a obtenção do fechamento primário do alvéolo com alveolotomia conservadora. Em geral, um intervalo de tempo de 10 a 14 dias é aceitável para se obter o reparo inicial antes de iniciar a quimioterapia. Se houver menos tempo disponível, cuidados de suporte mais vigorosos e avaliações de acompanhamento mais frequentes podem ser necessários. Se a infecção documentada estiver associada ao dente programado para extração, antibióticos (idealmente escolhidos com o auxílio dos testes de sensibilidade, se possível) devem ser administrados por, pelo menos, 7 a 10 dias após a exodontia.

Se a exodontia de dentes com infecções endodônticas for impossível por motivos médicos, o clínico deve considerar a possibilidade de oferecer a terapia endodôntica inicial (acesso e preparo dos canais radiculares) e selamento com medicamentos antimicrobianos do sistema de canais radiculares e da câmara pulpar. Antibióticos devem ser administrados por 7 a 10 dias. As exodontias podem ser realizadas após a estabilização do quadro clínico do paciente em níveis normais ou próximos dos normais. O tra-

TABELA **50-2**

Sugestões de Condutas Relativas aos Procedimentos Odontológicos Invasivos

CONDIÇÃO MÉDICA	NORMAS DE PROCEDIMENTO	COMENTÁRIOS
Pacientes com cateter de acesso venoso central implantado de longa permanência (p. ex., Hickman)	As normas recomendadas pela American Heart Association para profilaxia da endocardite infecciosa são frequentemente usadas	Não há prova científica clara detalhando o risco de infecção nesses cateteres após os procedimentos odontológicos; essa não é uma prática baseada em evidência
Neutrófilos		Solicitar hemograma com contagens diferenciais
≥ 1.500/mm^3	Geralmente, não são necessários antibióticos profiláticos para neutropenia leve	Outras indicações para profilaxia podem estar presentes
< 1.500/mm^3	A profilaxia com antibióticos deve ser considerada, especialmente se < 1.000/mm^3; os esquemas recomendados pela American Heart Association para a profilaxia da endocardite infecciosa são frequentemente usados; o julgamento clínico é crucial — se houver infecção ou a neutropenia for grave, antibioticoterapia mais agressiva pode ser indicada, com base na consulta a uma especialista em doenças infecciosas	Se os organismos forem conhecidos ou presumidos, ajustes adequados aos regimes com antibióticos devem ser feitos com base nas sensibilidades desses microrganismos
Plaquetas*		Solicitar a contagem das plaquetas e os testes de coagulação
> 75.000/mm^3	Não há necessidade de medidas adicionais de suporte	
40.000 — 75.000/ mm^3	Transfusões de plaquetas são opcionais para os procedimentos cirúrgicos; considerar a administração pré-operatória e 24 h após, com base na evolução clínica; geralmente, não se necessita de suporte com plaquetas para procedimentos de higiene e de restauração	Usar técnicas que promovam estabilização e manutenção do controle do sangramento (p. ex., suturas, compressas pressoras e minimizar o traumatismo)
< 40.000/mm^3	As plaquetas devem ser transfundidas 30 min antes do procedimento cirúrgico; obter a contagem de plaquetas imediatamente e transfundir regularmente até que o risco de sangramento não esteja mais presente; procedimentos de higiene oral, incluindo curetagem, podem ser feitos com contagens >25.000/mm^3	Além do acima descrito, considere o uso de agentes hemostáticos (p. ex., colágeno microfibrilar, trombina tópica, colas de fibrina); monitorar cuidadosamente os locais de intervenção

*****Assumindo que todos os outros parâmetros de coagulação estão normais e que as contagens de plaquetas serão mantidas nos níveis especificados ou acima deles até a estabilização inicial/cicatrização ocorrer.

tamento apropriado para eliminar o risco de infecção é importante, pois patógenos podem disseminar-se de maneira rápida diretamente da polpa dental em direção aos tecidos periapicais e daí para a circulação sistêmica.

Infecções Periodônticas. A infecção periodôntica pode ser preocupação importante nos pacientes em quimioterapia contra o câncer. Pacientes imunossuprimidos com sítios de doença periodôntica preexistente podem ter seu processo reinflamado, resultando em infecção aguda. Protocolos melhorados para o controle de pacientes imunossuprimidos podem reduzir esse risco. Os sinais e sintomas da doença periodôntica podem diminuir em pacientes imunossuprimidos ou pacientes com malignidades hematológicas, o que pode levar ao sub-reconhecimento do grau da doença periodôntica. Além disso, a ulceração extensa do epitélio dos sulcos, que pode estar presente na doença periodôntica, não pode ser observada diretamente, ainda que possa representar significativo ponto de entrada de infecção por diversos microrganismos e sua futura disseminação. Já se notou o desenvolvimento de bacteremias por microrganismos colonizadores nesses pacientes. Em pacientes com infiltrados gengivais leucêmicos, o edema gengival diminui com a quimioterapia adequada, o que possibilita a melhora dos cuidados de higiene.

A doença periodôntica crônica pode transforma-se em infecções periodontais agudas, com sequelas sistêmicas associadas durante a neutropenia.[29,40,65] Foi visto que os programas de prevenção da doença odontológica reduzem o risco de potenciais sequelas orais associadas à terapia contra o câncer, com prevenção, redução gravidade ou alívio das complicações.[8] Quando houver diagnóstico de infecção periodôntica, deve-se considerar a aplicação de terapia com antibióticos de amplo espectro, enquanto os resultados da cultura estiverem pendentes. A terapia local pode incluir colutórios com clorexidina ou irrigação com agentes efervescentes (p. ex., peróxido de hidrogênio, que pode liberar oxigênio localmente), o que pode atingir as bactérias anaeróbicas que colonizam a bolsa periodôntica, além da suave remoção mecânica das placas (escovação dos dentes e uso do fio dental); a colocação de antibacterianos periodontais locais (microesférulas de minociclina) também pode ser considerada. A chave para a redução do risco de infecções (e sangramento) significativas associadas da gengiva é realizar a profilaxia odontológica antes da mielossupressão e manter a higiene oral excelente ao longo do tratamento.

Hemorragia oral

A hemorragia advinda dos tecidos orais em pacientes sob terapia contra o câncer pode resultar da trombocitopenia, da perda de fatores da coagulação em função de coagulação intravascular disseminada ou de doença do fígado, de infecções da mucosa (incluindo gengivite e periodontite) e de traumatismo. Podem ser observadas a formação de petéquias na mucosa e sangramento gengival espontâneos quando a contagem de plaquetas diminui para menos de 20.000/mm^3. Danos aos tecidos da mucosa, como o que resulta da infecção por HSV, aumentam o risco de sangramento. O traumatismo associado à função oral também pode induzir à hemorragia de menor gravidade.

Raramente a hemorragia oral em pacientes trombocitopênicos com câncer é complicação debilitante, apesar de sua ocorrência poder ser alarmante para os pacientes, para os cuidadores e para

a família. Medidas locais são centradas na formação de um coágulo adequado e na proteção do coágulo até que o reparo tenha ocorrido. A pressão direta aplicada com gaze úmida ou embebida em trombina tópica pode ser útil. Um vasoconstritor, como a epinefrina, pode ajudar com o controle inicial, mas a vasodilatação de rebote pode ocorrer à medida que o efeito do fármaco passa. Agentes formadores de coágulo, como aqueles feitos a partir de produtos hemostáticos de colágeno microfibrilar, cola de fibrina e quitosana também podem ser usados para organizar e estabilizar os coágulos. Geralmente, não são requeridas transfusões de plaquetas, exceto para pacientes cuja contagem esteja profundamente baixa, resultando em formação insuficiente de coágulo e episódios repetidos significativos de sangramento. A aprotinina, ou ácido aminocaproico, pode ser usada conjuntamente para promover a coagulação, especialmente quando as transfusões de plaquetas são marginalmente eficazes no controle do sangramento.

Efeitos gastrintestinais – desequilíbrios nutricionais, náusea e vômito

Um local frequente e comumente significativo de toxicidade da quimioterapia contra o câncer é o trato GI. Como ocorre com a mucosa oral, a quimioterapia pode danificar o revestimento da mucosa em rápida proliferação do estômago e intestinos. A mucosite resultante pode levar a desconfortos significativos (cólicas, dor), diarreia, ulcerações e interrupção na absorção de nutrientes. Além disso, a lesão gástrica, associada à toxicidade ao SNC decorrente de quimioterapia, pode resultar em frequentes e profundas náuseas e vômitos. Essa complicação pode afetar bastante a qualidade de vida dos pacientes durante e após a quimioterapia contra o câncer.[4,61]

Além do efeito do vômito na qualidade de vida, ela pode ser influência negativa na captação de nutrientes orais e provocar dano potencial aos tecidos orais; após o vômito, o pH dos tecidos orais pode diminuir para cerca de 2,0. Na presença de mucosite, a exposição da mucosa comprometida a esse fluido ácido pode potencialmente produzir danos ainda maiores aos tecidos. Além disso, os movimentos vigorosos da língua, geralmente associados ao vômito induzido por quimioterapia, podem resultar em traumatismo ainda maior à língua e ao assoalho da boca, à medida que esses tecidos movimentam-se contra as bordas incisais e oclusais.

Os protocolos para a redução e prevenção de náuseas e vômitos durante a quimioterapia tornaram-se notavelmente eficazes. Muitas vezes iniciadas de forma profilática, essas terapias podem minimizar o problema e assegurar o conforto do paciente. As estratégias frequentemente combinam abordagens que têm como alvo a mucosa GI e os centros de náusea e vômito do SNC.[1,36] As náuseas e os vômitos associados à quimioterapia podem resultar em condicionamento adverso, de forma que cheiros e sabores normais e outros estímulos associados, podem induzir a náuseas e vômitos – e até mesmo passar de carro pela clínica ou hospital, onde a terapia foi administrada, pode ser um gatilho. Os pacientes também podem desenvolver aversão a engolir a própria saliva, à escovação dos dentes ou ao uso das próteses removíveis. Essas condições podem iniciar intenso reflexo de vômito. Estratégias de descondicionamento sistemáticas podem, normalmente, auxiliar no controle ou mesmo eliminar esse problema e permitir que a rotina de higiene oral seja retomada.

TRANSPLANTE DE CÉLULAS HEMATOPOÉTICAS

A TCH mieloablativa é uma das formas mais agressivas da terapia para o câncer. Os pacientes são submetidos a doses supraletais de quimioterapia, com ou sem a irradiação total do corpo. As células-tronco hematopoéticas do próprio paciente reservadas previamente, ou células-tronco do doador com antígeno leucocitário humano mais compatível disponível são infundidas no paciente para restaurar a função da medula óssea e restabelecer o sistema imunológico. As complicações orais com frequência associadas ao TCH são similares às complicações observadas em pacientes submetidos à quimioterapia de doses elevadas. A mucosite, a disfunção das glândulas salivares, as infecções, as disfunções no paladar e o sangramento são complicações orais agudas comuns nas primeiras quatro semanas após o transplante. O risco de infecção oral diminui vagarosamente ao longo dos primeiros meses, à medida que as contagens de neutrófilos e macrófagos voltam ao normal, apesar de a candidíase oral e a reativação do HSV e VZV poderem ocorrer em pacientes suscetíveis por muitos meses após o enxerto. A recuperação imunológica completa leva até seis meses após o transplante autólogo e até 12 meses após o transplante alogênico.

A gravidade da mucosite relaciona-se com o tipo de regime de condicionamento usado. A regeneração da mucosa oral depende parcialmente da taxa do enxerto (especialmente dependente das contagens de neutrófilos). A mucosite tende a regenerar-se de forma mais vagarosa em pacientes que receberam transplantes alogênicos (quando comparado a recipientes de transplantes autólogos/singênicos), em razão da profilaxia pós-transplante para doença do enxerto *versus* hospedeiro (DEVH) (ver adiante).

As infecções orais observadas em receptores de TCH são similares a infecções vistas em pacientes imunossuprimidos que recebem quimioterapia com doses elevadas sem o transplante. O uso profilático de fluconazol reduz a incidência de infecção oral e disseminada por cândida oral e por outras infecções fúngicas. O risco de reativação do HSV latente e o risco de reativação e aquisição do CMV são muito altos no período logo após a TCH. A profilaxia com aciclovir para o HSV e o uso de derivados do sangue negativos para o CMV com ganciclovir para o CMV reduziram significativamente a frequência e os efeitos dessas infecções. O risco de infecção bacteriana oral diminuiu na última década, o que pode ser atribuído a protocolos de higiene oral, bem como a protocolos de antibioticoterapia profilática e terapêutica melhorados. Patógenos bacterianos Gram-negativos oportunistas, como a *P. aeroginosa*, espécies de *Neisseria* e *E. coli* e cocos Gram-positivos, como estafilococos e estreptococos, permanecem como preocupação importante.

A DEVH é uma doença mediada imunologicamente que ocorre após o transplante e resulta das reações imunológicas e de lesões mediados por linfócitos derivados do doador e de citocinas contra os tecidos dos pacientes. A DEVH é potencialmente letal. Na cavidade oral, imita numerosas doenças autoimunes, que ocorrem naturalmente (p. ex., líquen plano, lúpus eritematoso, esclerodermia e síndrome de Sjögren). A DEVH oral aguda pode tornar-se aparente em 7 a 21 dias após o transplante e se caracteriza por eritema da mucosa, atrofia, ulceração e (depois) estrias e placas hiperceratóticas.[74] A DEVH crônica oral manifesta-se de forma similar e se torna aparente mais de 100 dias após o transplante. Esteroides tópicos, sob a forma de colutórios ou cremes/géis, e a azatioprina tópica podem auxiliar na redução dos sintomas e promover a cicatrização das úlceras, mas a resolução geralmente depende da terapia sistêmica de sucesso com prednisona, ciclosporina, micofenolato, tacrolimo e outros agentes imunossupressores. Mostrou-se que a DEVH cutânea responde ao tratamento com o Psoralen® associado à luz ultravioleta A.[39] Essa terapia intraoral com fontes de luz UV que podem ser expostas diretamente nas superfícies da mucosa oral também foi relatada como auxiliar no tratamento das lesões de DEVH.[66] A DEVH pode também lesar as glândulas salivares, resultando em xerostomia e mucoceles que atingem as glândulas salivares maiores e menores.[58]

Os pacientes com disfunção das glândulas salivares de longo termo apresentam risco aumentado para a cárie. Para esses pacientes, o profissional odontólogo deve promover a remoção primorosa da placa dentária, prescrever dentifrícios ou géis à base de fluoreto de sódio neutro a 1,1%, com protocolos diários de escovação, ou colocação do gel em moldeiras, além de promover a ingestão de baixas doses de açúcar. As Tabelas 50-3 e 50-4 listam as sugestões de condutas odontológicas para pacientes que receberam TCH, de acordo com o tipo de TCH e tempo desde o transplante.

Outras complicações tardias do TCH incluem a recorrência da doença maligna primária, a ocorrência de segunda incidência primária ou tumores secundários (especialmente nos sobreviventes a longo prazo) e as infecções virais, especialmente por VZV. Anomalias do crescimento esquelético dos dentes e faciais foram observadas em crianças com menos de 12 anos que receberam transplantes, primariamente resultando de lesões induzidas por regimes de condicionamento, especialmente a irradiação total do

TABELA **50-3**

Sugestões de Condutas Odontológicas para Pacientes que Foram Submetidos a Transplante de Células Hematopoéticas (Transplantes Autólogos)

		> 6 MESES APÓS O TRANSPLANTE	
	< 6 MESES APÓS O TRANSPLANTE	**RISCO AUMENTADO***	**SEM AUMENTO DE RISCO**
Exame clínico	Sim	Sim	Sim
Profilaxias de rotina	Não	Não	Sim
Restaurações	Não fazer tratamentos eletivos; somente cuidados de urgência/emergência; consulta com oncologista; hemograma completo; antibióticos profiláticos†	Não fazer tratamentos eletivos; somente cuidados de urgência/emergência; consulta com oncologista; hemograma completo; antibióticos profiláticos†	Cuidados odontológicos de rotina
Infecções dentárias	Tratar como indicado clinicamente; hemograma completo; antibioticoterapia‡; tratamento odontológico apropriado	Tratar como indicado clinicamente; hemograma completo; antibioticoterapia‡; tratamento odontológico apropriado	Cuidados odontológicos de rotina; considerar consulta com oncologista se houver qualquer circunstância incomum ou extenuante

***** Pacientes com transplantes selecionados por CD34 e pacientes com neutropenia ou em risco de desenvolver neutropenia (p. ex., que estão recebendo rituximabe de manutenção após o transplante) devem ser tratados como os pacientes com menos de 6 meses após o transplante.
†*Antibióticos profiláticos*: considere usar as Normas da American Heart Association para Prevenção da Endocardite Infecciosa ou outros antibióticos conforme considerado apropriado.
‡*Terapia com antibióticos*: use os antibióticos apropriados conforme o tipo e a gravidade da infecção.

TABELA **50-4**

Sugestões de Condutas Odontológicas para Pacientes que Foram Submetidos a Transplante de Células Hematopoéticas (Transplantes Alogênicos)

		> 1 ANO APÓS O TRANSPLANTE	
	< 1 ANO APÓS O TRANSPLANTE	**SEM DEVH E SEM IMUNOSSUPRESSÃO**	**DEVH ATIVA OU SOB TRATAMENTO IMUNOSSUPRESSOR**
Exame clínico	Sim	Sim	Sim
Profilaxias de rotina	Não fazer profilaxia de rotina	Cuidados odontológicos de rotina	Somente para tratar doença periodôntica significativa; antibióticos profiláticos*
Restaurações	Não fazer tratamentos eletivos; somente cuidados de urgência/emergência; consulta com oncologista; hemograma completo; antibióticos profiláticos*	Cuidados odontológicos de rotina; antibióticos profiláticos*	Cuidado odontológico de urgência; consulta com oncologista; hemograma completo; antibióticos profiláticos*
Infecções dentárias	Tratar vigorosamente como indicado pela clínica; consulta com oncologista; hemograma completo; antibioticoterapia;† tratamento odontológico apropriado	Cuidados odontológicos de rotina	Tratar vigorosamente como indicado clinicamente; consulta com oncologista; hemograma completo; antibioticoterapia;† tratamento odontológico apropriado

*****Antibióticos profiláticos*: considere usar as Normas da American Heart Association para Prevenção da Endocardite Infecciosa ou outros antibióticos conforme considerado apropriado.
†*Anibióticos terapêuticos*: use os antibióticos apropriados conforme o tipo e a gravidade da infecção.
DEVH, doença do enxerto *versus* hospedeiro.

corpo. As crianças muitas vezes mostram esfoliação retardada dos dentes decíduos, o que se correlaciona com o atraso ou parada no desenvolvimento dos dentes sucessores permanentes. Os dentes que se desenvolvem após o transplante costumam exibir raízes curtas e cônicas. Alterações esqueléticas nos ossos gnáticos geralmente se manifestam sob a forma de diminuição do comprimento do osso e da altura do bordo alveolar (isto mais provavelmente em decorrência do tamanho reduzido das raízes).[15]

COMPLICAÇÕES ORAIS DA RADIOTERAPIA PARA O CÂNCER

A radioterapia é das principais modalidades de tratamento para o câncer de cabeça e pescoço. As complicações orais da radioterapia surgem da lesão direta às células progenitoras do epitélio, do parênquima e do osso, bem como da vasculite e da endarterite que afetam adversamente a mucosa oral, as glândulas salivares, a

musculatura, os ossos e o tecido conectivo. Essas lesões resultam direta ou indiretamente em consequências clínicas que se manifestam como mucosite, perda do paladar, infecção, xerostomia, cáries dentárias rampantes, necrose dos tecidos moles, necrose dos ossos e fibrose do tecido oral e perioral, incluindo a pele e os músculos (Quadro 50-3).

Alterações atuais no tratamento da doença primária, incluindo fracionamento acelerado da radioterapia, esquemas de radiação hiperfracionada e tipos específicos de quimioterapia adicionada aos protocolos de radioterapia, estão associados ao aumento na incidência e na gravidade de muitas das complicações orais. Por outro lado, a melhora no diagnóstico por imagem associada à radioterapia com intensidade modulada diminuiu de forma significativa o escopo e a gravidade de muitas complicações orais.

A importância da Odontologia no tratamento geral dos pacientes com câncer de cabeça e pescoço que recebem radioterapia está bem estabelecida. A eliminação das doenças odontológicas e o estabelecimento de protocolos de cuidados orais para manter a saúde oral o melhor possível devem ser parte da avaliação e dos cuidados ao paciente antes da radioterapia.

Avaliação oral e odontológica detalhada é necessária para identificar condições que devem ser tratadas antes da radioterapia. Locais de irritação mecânica em potencial devem ser eliminados. O tratamento odontológico, tal como exodontias, pode atrasar o início da terapia se realizado tardiamente na fase de avaliação pré-radiação. O encaminhamento imediato e a coordenação entre oncologistas e equipe odontológica podem reduzir o problema. Tentativas de reduzir o risco de osteorradionecrose (descritas a seguir) geralmente envolvem a exodontia de dentes não restauráveis ou questionáveis, de restos radiculares e de dentes com envolvimento periodôntico que estejam no campo de radiação planejado, de forma que haja tempo suficiente para permitir o reparo inicial adequado antes de iniciar a radioterapia. Se houver tempo, lesões radiotransparentes periapicais assintomáticas devem ser tratadas. A obturação do sistema de canais radiculares pode ser feita e completada após a radiação, se forem realizadas adequadamente. Prover o paciente com revisão detalhada sobre a higiene oral e sobre os cuidados orais, durante e após a radioterapia, é importante componente dos cuidados a longo prazo.

Reações Agudas

As reações agudas surgem da toxicidade direta aos tecidos, conforme a intensidade da radiação recebida. Elas geralmente tornam-se aparentes em curto período após o início da radioterapia e pioram durante seu curso. Após o fim da terapia, apesar da resolução da maioria das complicações, algumas podem remanescer e evoluir para condições crônicas.

Mucosite oral induzida por radiação

Epidemiologia. Quase todos os pacientes tratados pela radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço desenvolveram algum grau de mucosite oral. Em estudos mais recentes, a mucosite oral grave ocorreu em 29% a 66% de todos os pacientes que receberam a radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço.[18,82] A incidência de mucosite oral foi especialmente elevada em (1) pacientes com tumores primários da cavidade oral, orofaringe ou nasofaringe; (2) pacientes que também receberam quimioterapia; (3) pacientes que receberam dose total maior que 50 Gy; e (4) pacientes que foram tratados com esquemas de radiação hiperfracionada (p. ex., mais do que uma aplicação de radiação ao dia).

Morbidade. A mucosite é a principal fonte de morbidade relacionada com o tratamento em pacientes que recebem radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço. Esses pacientes frequentemente são incapazes de continuar a alimentar-se pela boca por causa da dor provocada pela mucosite e recebem nutrição através de um tubo de gastrostomia ou cateter intravenoso. Pacientes com mucosite oral são significativamente mais predispostos a ter dor intensa e perda de peso de 5% ou mais.[18] Em um estudo, aproximadamente 16% dos pacientes que receberam radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço foram hospitalizados por causa de mucosite.[81] Dos pacientes que receberam radioterapia para câncer de cabeça e pescoço, 11% apresentaram pausas não programadas na radioterapia em razão da mucosite grave.[81] A mucosite oral é uma das principais toxicidades dose-limitantes da radioterapia na região da cabeça e do pescoço.

Patogênese e apresentação clínica. Acredita-se que a patogênese da mucosite oral induzida por radiação seja geralmente similar à patogênese da mucosite induzida por quimioterapia. A aparência clínica também é similar. Na mucosite por radiação, as lesões são limitadas aos campos de radiação. Com os níveis de doses fracionadas comumente usados, de cerca de 200 cGy/dia, o eritema mucoso aparece em 1 a 2 semanas após o início da terapia, seguido por ulceração na terceira a quarta semanas. As lesões progridem por todo o curso da terapia e cicatrizam dentro de 4 a 8 semanas após o fim da terapia.[42,43]

Os principais fatores que afetam o desenvolvimento e a gravidade da mucosite por radiação são a dose, a fração e a duração da radiação. Contudo, observa-se variabilidade individual acentuada. Quando o feixe de radiação primário atinge as restaurações e próteses metálicas dentárias, produz-se a radiação de espalhamento. Essa radiação é de energia mais baixa que o feixe principal e percorre curta distância. Os tecidos que entram em contato direto com as superfícies metálicas são expostos ao feixe primário e à radiação de espalhamento adicional, aumentando, assim, a dose total de radiação absorvida e causando mais danos à mucosa. Consequentemente, aparelhos dentários removíveis devem ser retirados durante as sessões de tratamento. As restaurações metálicas fixas geralmente não são removidas e foram feitos relatos individuais de tentativas de manter os tecidos longe das superfícies metálicas (p. ex., usando afastadores bucais de vinil ou rolos de algodão), no esforço para reduzir o dano à mucosa.[86]

Conduta. As estratégias de tratamento descritas previamente para pacientes em quimioterapia costumam ser úteis para pacientes com câncer submetidos à radioterapia em cabeça e pescoço. Além disso, duas questões específicas da radioterapia são pertinentes:

1. A lesão decorrente de radiação é específica de sítios orais e depende da dose e das portas de entrada.
2. A duração da mucosite oral induzida por radiação estende-se por 2 a 8 semanas após o fim da terapia, quando comparada aos cerca de 5 a 14 dias, que são observados nos pacientes em quimioterapia. Os protocolos prolongados de tratamento com radioterapia produzem danos mais significativos aos tecidos mucosos e à vascularização submucosa, bem como aos tecidos conectivos, o que explica essa diferença.

Outra questão mais ampla precisa ser enfocada para os pacientes com câncer de cabeça e pescoço que recebem radioterapia. Como a causa primária do câncer de boca é o abuso do tabaco e do álcool, a manutenção desses hábitos agrava o risco. Pesquisas mostraram que os pacientes que não param de fumar após a terapia primária para o câncer de boca possuem risco aumentado de recorrências e recidivas de tumores primários. Os pacientes com

QUADRO **50-3**

Complicações Orais da Radioterapia

AGUDAS	CRÔNICAS
Mucosite oral	Xerostomia
Infecção	Cárie
Fúngica	Infecção
Bacteriana	Fúngica
Disfunção das glândulas salivares	Bacteriana
Sialoadenite	Fibrose e atrofia mucosa
Xerostomia	Fibrose muscular/cutânea
Disfagia	Necrose dos tecidos moles
Disgeusia	Osteorradionecrose
Ageusia	Disfagia
	Disgeusia
	Ageusia

câncer de cabeça e pescoço devem ser encorajados e apoiados em seus esforços para cessar o uso do tabaco permanentemente. Além disso, quadros mais graves de mucosite ocorrem em pacientes que fumam e consomem álcool durante a radioterapia; eles devem ser fortemente encorajados a descontinuar tais atividades.

Infecção durante a radioterapia

A radioterapia nos tecidos orais pode comprometer a imunidade local em razão do dano à mucosa oral, às células brancas do sangue situadas nos tecidos, às células do sistema imunológico, que migram para os tecidos orais durante a radioterapia, e à perda da função salivar. Contudo, a imunidade sistêmica geralmente permanece intacta. O padrão de infecções observado em pacientes em radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço é caracterizado primariamente por infecções por *Candida*. Infecções virais e bacterianas significativas são incomuns.

A candidíase é a infecção orofaríngea mais comum em pacientes submetidos à radioterapia.[60] Os pacientes que recebem radioterapia em cabeça e pescoço são frequentemente colonizados por *Candida* e mostram aumento em suas contagens quantitativas e infecções clínicas. Apesar de a contribuição da *Candida* para a mucosite oral associada à radioterapia não ser clara, a candidíase pode aumentar o desconforto da mucosite. O tratamento da candidíase oral durante a radioterapia tem sido enfocado no uso de antifúngicos tópicos, como a nistatina e o clotrimazol. A aquiescência pode ser um problema com os agentes antimicrobianos tópicos para pacientes com mucosite por irritação, náuseas, dor (soluções de nistatina) e dificuldade em dissolver o medicamento (pastilhas de nistatina e comprimidos de clotrimazol) em decorrência da hipossalivação. Antifúngicos tópicos, principalmente a nistatina, podem apresentar eficácia limitada, especialmente em pacientes imunossuprimidos pela quimioterapia concomitante. Em tais pacientes, os antifúngicos sistêmicos, como o fluconazol e o cetoconazol, podem ser usados.

Disfunção das glândulas salivares

O tecido das glândulas salivares é particularmente sensível à radiação. Durante as primeiras semanas de radioterapia, pode-se ser notar o aumento indolor das glândulas salivares. Ao longo das semanas que se seguem, esse aumento geralmente melhora. Logo após o início da radioterapia, observam-se alterações na quantidade de fluxo salivar e na composição da saliva. Os ácinos serosos são mais suscetíveis ao dano pela radiação do que os ácinos mucosos, o que pode, além de reduzir as quantidades de fluxo, resultar em saliva com característica mais espessa e mucosa. Os pacientes relatam a sensação de secura e maior dificuldade em liberar as secreções. Durante as primeiras semanas de radioterapia, as quantidades de fluxo salivar recuperam-se modestamente, com alguns dias de descanso (p. ex., nos finais de semana), somente para piorar rapidamente durante os cinco dias de terapia subsequentes. Após diversas semanas de terapia, a capacidade de recuperação das glândulas salivares perde-se e as quantidades de fluxo diminuem constantemente ao longo do curso da terapia. Quando a dose de radiação para as glândulas salivares excede aproximadamente 25 a 30 Gy, a capacidade de recuperação das glândulas fica significativamente limitada.

A amifostina é um pró-fármaco defosforilado nos tecidos, transformando-se em sua forma farmacologicamente ativa de metabólito tiólico livre. Esse metabólito do tiol pode remover espécies reativas de oxigênio geradas pela exposição à radiação. Os efeitos da amifostina intravenosa sobre a xerostomia e a mucosite secundária à radioterapia em cabeça e pescoço foram estudados em ensaio clínico aberto de fase III.[9] Houve redução significativa na incidência de xerostomia aguda ou tardia de grau 2, ou mais, no grupo amifostina, como avaliado por investigadores sem ensaios cegos. Não houve diferença significativa na incidência ou gravidade da mucosite entre os dois grupos. Com base nesses resultados, a amifostina intravenosa foi aprovada pela U.S Food and Drug Administration (FDA) para reduzir a incidência de xerostomia moderada a grave em pacientes submetidos ao tratamento radioterápico pós-operatório para o câncer de cabeça e pescoço, em que a abertura do campo para a radiação inclui porção substancial das glândulas parótidas. A amifostina intravenosa deve ser administrada dentro de 30 minutos após a radioterapia e está associada a efeitos adversos significativos, incluindo hipotensão transitória, náuseas e vômitos. Apesar de haver relatos de administração subcutânea da amifostina para reduzir os efeitos adversos do fármaco, essa via de administração da amifostina para tal indicação não foi aprovada pela FDA até a elaboração deste capítulo.

Disfunção do paladar

Logo após o início da radioterapia com emissões externas para os campos orais, incluindo a língua e os tecidos da porção posterior da orofaringe, os pacientes, com frequência, começam a relatar sensações diminuídas de paladar e olfato. A dose total de mais de 30 Gy reduz a acuidade de todas as sensações de gosto.[13] Danos diretos às microvilosidades e à superfície externa das células gustativas, danos aos nervos que alcançam as células gustativas, xerostomia e infecção da mucosa podem afetar o paladar. Na maioria dos casos, a acuidade do paladar recupera-se seis meses após o fim da radioterapia,[69] mas alguns pacientes permanecem com hipogeusia residual. O tratamento com sulfato de zinco é comumente experimentado em diversas populações com alterações do paladar, independentemente das evidências inconsistentes de sua eficácia. Estudo mais recente de fase III, duplo cego, controlado com placebo, não encontrou benefícios do sulfato de zinco em pacientes com alterações gustatórias secundárias à radioterapia.[30] Medidas paliativas, como o uso de chicletes com sabor, sem açúcar, podem ser benéficas para alguns pacientes.

Reações Tardias

Complicações orais tardias da radioterapia representam primariamente efeitos residuais do dano direto à vascularização, às glândulas salivares, à mucosa, ao tecido conectivo e ao osso no campo irradiado. Os sintomas mais comuns dos pacientes estão relacionados com a hipossalivação. Os tipos e a gravidade das alterações patológicas estão diretamente relacionados com a dose total a radiação, o tamanho das frações administradas e a duração do tratamento. A mucosa irradiada mostra atrofia epitelial, suprimento vascular interrompido e fibrose submucosa, o que resulta em mucosa atrófica e friável. A fibrose da pele, dos músculos e das articulações resulta em função limitada dos ossos gnáticos e em trismo. Nas glândulas salivares, ocorre a perda das células acinares, a alteração do epitélio ductal, a fibrose das glândulas e a degeneração gordurosa. No osso, a maior vascularização e a hipocelularidade resultam em risco aumentado de osteorradionecrose.

Disfunção das glândulas salivares

A exposição bilateral das glândulas salivares maiores a doses letais de radiação para os tumores resulta, de maneira previsível, em xerostomia. Os indivíduos que recebem dose total de radiação maior do que 30 Gy estão em risco de xerostomia importante se todas as glândulas principais estiverem no campo irradiado. À medida que aumenta a dose total de radiação, a produção de saliva diminui. Parte da função salivar pode recuperar-se dentro de seis meses após a radioterapia, mas na maioria dos casos, a perda da função é permanente e estratégias para evitar as complicações orais relacionadas com a xerostomia precisam ser indefinidamente continuadas.

A xerostomia resulta em perda da lubrificação da mucosa oral, formação reduzida da película (com redução subsequente da resistência à abrasão e dano químico) e diminuição da remineralização dos tecidos duros dos dentes. Alterações nas proteínas antimicrobianas (como lactoferrina, lactoperoxidase, estatinas e defensinas) e no pH também afetam a população microbiana, resultando em microflora mais cariogênica.

Estimulação da função das glândulas salivares. O tratamento da hipossecreção das glândulas salivares induzidas por radiação deve começar com a avaliação inicial da função residual pela mensuração do volume de saliva total em repouso e pós-estimulação. Se as glândulas salivares possuírem tecido funcional remanescente, a função residual pode ser estimulada naturalmente (p. ex., por meio do paladar), ou com o uso de agentes colinérgicos, ou outros capazes de melhorar a função da glândula. O ato de mascar chicletes e balas, sem açúcar, pode ajudar a estimular o fluxo salivar

das células de glândulas salivares maiores e menores residuais que foram poupadas da exposição, ou que foram capazes de recuperar-se da irradiação. O ácido cítrico é considerado como o sialagogo "natural" mais potente para a estimulação das glândulas salivares, tornando as balas de limão, sem açúcar, uma boa escolha para pacientes com boca seca. (Muitos dos doces sem açúcar usam sorbitol como adoçante. Como esse adoçante pode passar através do trato GI sem ser absorvido, os pacientes que consomem grandes quantidades de sorbitol podem ter diarreia). O xilitol é outro adoçante artificial frequentemente encontrado em doces sem açúcar. A vantagem do xilitol sobre os outros adoçantes é o benefício adicional de sua atividade anticárie.[31]

A secreção salivar é estimulada principalmente pela liberação de acetilcolina dos nervos parassimpáticos, agindo por meio dos receptores muscarínicos de acetilcolina nas células secretórias salivares. Na presença de células secretórias funcionais, os agonistas colinérgicos, como a pilocarpina e a cevimelina são capazes de estimular a secreção salivar. Comprimidos de pilocarpina foram aprovados pela FDA para (1) o tratamento dos sintomas de boca seca em função de hipofunção das glândulas salivares como consequência da radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço e (2) o tratamento dos sintomas da boca seca em pacientes com síndrome de Sjögren. A dose inicial recomendada de comprimidos de pilocarpina é de um comprimido (5 mg) três vezes ao dia. A dose pode ser titulada de acordo com a resposta terapêutica e sua tolerância. A dose usual varia de 3 a 6 comprimidos ou 15 a 30 mg/dia, não excedendo 2 comprimidos por dose. Pelo menos 6 a 12 semanas de terapia ininterrupta com comprimidos de pilocarpina podem ser necessárias para avaliar se houve resposta favorável.

A cevimelina é um agente colinérgico mais recente que possui mecanismo de ação similar à pilocarpina. Os comprimidos de cevimelina foram aprovados pela FDA para o tratamento de sintomas de boca seca em pacientes com síndrome de Sjögren. A dose recomendada do hidrocloreto de cevimelina é de 30 mg divididos em três tomadas diárias. Os comprimidos de pilocarpina e de cevimelina são contraindicados em pacientes com asma não controlada, em pacientes com hipersensibilidade conhecida a qualquer um dos agentes e em pacientes em que a contração da pupila não for desejável (p. ex., irite aguda e glaucoma de ângulo fechado).

Os efeitos adversos mais frequentes associados a esses sialagogos devem-se ao seu mecanismo de ação geral e incluem suores, náuseas, rinite, diarreia, calafrios, vermelhidão, frequência urinária aumentada, vertigens e astenia. Ao tomar esses medicamentos juntamente com as refeições, a frequência e a gravidade dos efeitos adversos podem ser reduzidos. Se um paciente apresenta suor excessivo ao tomar essas medicações e não consegue ingerir líquido suficiente, deve consultar um médico, pois pode desenvolver quadro de desidratação. Os pacientes também devem ser informados de que esses fármacos podem causar distúrbios da visão, especialmente à noite, o que pode prejudicar sua habilidade de dirigir com segurança. Tais fármacos devem ser usados com cuidado em pacientes com história de doença cardiovascular porque podem alterar potencialmente a condução cardíaca e os batimentos cardíacos. Eles também devem ser usados com cuidado em pacientes com asma controlada, bronquite crônica ou doença pulmonar obstrutiva crônica porque podem potencialmente aumentar a resistência das vias aéreas, o tônus da musculatura lisa dos brônquios e as secreções brônquicas. O betanecol é o agonista colinérgico mais antigo que foi aprovado pela FDA para o tratamento da retenção urinária. Alguns estudos indicam que ele pode ser benéfico em pacientes com disfunção salivar secundária à radioterapia para o câncer de cabeça e pescoço.[19,35]

Tratamento paliativo para a xerostomia. Substitutos da saliva e agentes de lubrificação orais podem ser usados quando a estimulação da função salivar for impossível. A maioria dos produtos comerciais é mais viscoso do que a saliva, não imita a alteração da viscosidade após a secreção da saliva e não contem enzimas e anticorpos salivares. A maioria dos produtos atualmente disponíveis baseia-se em solução de carboximetilcelulose; mucinas animais foram incorporadas em alguns produtos europeus. A aceitação desses produtos paliativos pode variar e estudos comparativos identificaram os produtos de preferência dos pacientes.[25] A maioria dos produtos comerciais não foi submetida a estudos clínicos controlados.

Uma linha de produtos para xerostomia (Biotene/Oral Balance; Laclede, Inc., Rancho Dominguez, Calif.) inclui enzimas salivares que podem melhorar a saúde oral e não meramente aumentar a hidratação. Um ensaio cruzado duplo-cego, controlado por placebo do gel Oral Balance e da pasta de dente Biotene em pacientes com xerostomia após a radioterapia relatou que os efeitos paliativos desses produtos foram superiores aos efeitos do placebo (gel de carboximetilcelulose e pasta de dentes comum). Contudo, não foram observados efeitos na colonização por espécies de C*andida* e na microflora oral cariogênica com o uso desses agentes tópicos por duas semanas.[20] Em contraste, outro estudo controlado com placebo, não duplo-cego, relatou que o uso do gel Oral Balance por quatro semanas diminuiu o número de bactérias associadas ao periodonto e de espécies de cândida identificadas na saliva.[59] Como os substitutos da saliva, geralmente, apresentam duração de atividade limitada, eles necessitam ser administrados repetidamente, gerando problemas na aceitação pelos pacientes e custos. Os pacientes muitas vezes descontinuam esses produtos e, em vez de usá-los, apoiam-se na ingestão frequente de pequenas quantidades de água.

Cáries

A disfunção das glândulas salivares aumenta o risco de cárie dental em razão de fatores como a alteração para flora mais cariogênica, diminuição dos títulos de substâncias antimicrobianas salivares e perda de componentes mineralizantes. O tratamento da cárie secundária à diminuição do fluxo salivar deve enfocar cada componente do processo de cárie. As técnicas de higiene oral pra remoção da placa dentária bacteriana devem ser mantidas escrupulosamente. A hipossalivação deve ser tratada sempre que possível e sialagogos devem ser usados, se forem efetivos. Deve-se tornar a estrutura dentária mais resistente à cárie por meio do uso de fluoretos tópicos (géis e vernizes) e o processo de remineralização deve ser potencializado pelo uso combinado de fluoretos e produtos remineralizantes. Acredita-se que o uso de moldeiras para a aplicação de fluoretos em casa seja mais eficaz por causa do tempo de contato aumentado. Contudo, a aquiescência com as moldeiras de fluoreto pode não ser satisfatória,[26] e géis de fluoreto para escovação podem ser usados de forma eficaz. As duas formas de fluoreto tópico que são muito usadas são o fluoreto estanoso e o fluoreto de sódio neutro. O fluoreto estanoso pode provocar manchas com o uso contínuo, mas geralmente tal descoloração dental pode ser removida pela profilaxia odontológica profissional padrão.

As cáries de alto risco secundárias à xerostomia são significativamente influenciadas por alterações na flora oral residente, especialmente a colonização aumentada por *Streptococcus mutans* e espécies de *Lactobacillus*. Seria ideal que as avaliações laboratoriais para quantificar os organismos cariogênicos fossem realizadas antes de iniciar o uso de antimicrobianos. Os fluoretos tópicos podem reduzir os níveis de *S. mutans*, mas pode ser que não diminuam a quantidade de lactobacilos. Colutórios de clorexidina podem ajudar no controle da quantidade de *S. mutans*; as espécies de *Lactobacillus* são mais resistentes.[21] Se os fatores de risco subjacentes não forem controlados, ocorre rápida colonização por organismos cariogênicos, necessitando-se do uso continuado de clorexidina e fluoretos tópicos. Em função das interações iônicas, o fluoreto (íons carregados negativamente) liga-se à clorexidina (moléculas carregadas positivamente) e o intervalo de diversas horas deve separar o uso dos dois agentes. Além disso, produtos para a remineralização dentária ricos em fosfato de cálcio e fluoreto foram desenvolvidos e mostraram efeitos úteis *in vitro* confirmados pela experiência clínica.

Infecções orais tardias

Infecções orais que ocorrem após a radioterapia geralmente não são um problema clínico importante para os pacientes que se recuperam das toxicidades agudas da radioterapia. As infecções orais nesse momento estão associadas principalmente ao crescimento excessivo ou às elevadas cargas de organismos bacterianos e fúngicos que normalmente são atribuíveis a fatores de risco impostos pela redução ou perda da função salivar normal.

Infecções bacterianas. Notavelmente, a alteração nas espécies bacterianas predominantes que colonizam as superfícies dos dentes envolve bactérias associadas à cárie. Outras infecções que não as bacterianas associadas à cárie dental, ou à doença endodôntica e infecções bacterianas das mucosas, geralmente, não são problema clínico significante. A menos que a clorexidina seja usada continuamente para controlar as bactérias Gram-positivas nas placas dentárias, o aumento da colonização das superfícies mucosas por organismos Gram-negativos não é notado.

Candidíase. Com a xerostomia continuada, a candidíase oral pode persistir e causar desconforto e gosto alterado. O tratamento de escolha tem sido os agentes antifúngicos tópicos. Antifúngicos sistêmicos podem ser úteis, sobretudo quando os agentes tópicos são inaceitáveis ou ineficazes. A nistatina é comumente utilizada, mas possui efetividade limitada. Fármacos antifúngicos tópicos melhores, que estão atualmente disponíveis, incluem o clotrimazol e a anfotericina B. Esses agentes podem ser aplicados topicamente como enxaguatórios, comprimidos (ou pastilhas) ou cremes – principalmente se o paciente usa próteses dentárias. Ao prescrever fármacos antifúngicos tópicos, o clínico deve notar a presença de sacarose no produto porque o uso frequente desses produtos com sacarose, especialmente em pacientes com xerostomia, pode gerar o desenvolvimento da cárie dentária. Aquiescência limitada com os agentes tópicos pode ser superada com o uso de azóis sistêmicos (p. ex., cetoconazol e fluconazol), que podem ser ingeridos uma ou duas vezes ao dia para as infecções clínicas sintomáticas e, a seguir, uma vez por semana para profilaxia.

Necrose tissular

Qualquer tecido oral incluído no campo de radiação pode ser danificado de forma irreversível e está em risco potencial para a necrose pós-radiação de tecidos moles e do osso. Os efeitos tóxicos tardios à mucosa oral e ao osso resultam da endarterite e de alterações vasculares que produzem um tecido relativamente hipervascularizado, hipocelular e hipóxico que não é capaz de se reparar ou remodelar de forma efetiva se for submetido a traumatismos. Além disso, as alterações no tecido conectivo podem comprometer os tecidos de forma geral e resultar em necrose dos tecidos moles. Nos locais em que a necrose ocorre nos tecidos sobrejacentes ao osso, a exposição óssea subsequente pode levar à osteorradionecrose. O risco de necrose tecidual (de tecidos moles e do osso) cresce à medida que a dose e o volume de tecido irradiado aumentam, com a maioria dos casos de osteorradionecrose relatados em sítios que receberam mais de 55 Gy.[76]

A osteorradionecrose resulta das alterações vasculares que ocorrem no osso e do dano às células do osso (osteoblastos, osteócitos e osteoclastos). Apesar de a porção mineralizada do osso não ter sido afetada pela radiação, a destruição dos elementos celulares do osso e a hipovascularização resultam em osso minimamente viável que não é capaz de se remodelar ou reparar. A mandíbula posterior é o local mais envolvido pela osteorradionecrose, apesar de a necrose poder ocorrer em qualquer área irradiada, incluindo a maxila. Os sinais e sintomas podem incluir desconforto ou sensibilidade no local, gosto desagradável, parestesia e anestesia, formação de fístula e infecção secundária. A fratura patológica pode ocorrer em razão do envolvimento extenso de tecido. O risco de necrose permanece por toda a vida, aumenta com o tempo e pode ocorrer muitos anos após a radioterapia. Conquanto exista risco para doença dentária ou periodôntica, ou traumatismo nos campos irradiados, também existe o risco de osteorradionecrose. Essa condição geralmente é iniciada por traumatismo (p. ex., traumatismo resultante de próteses odontológicas) ou por procedimentos cirúrgicos, mas também pode ser idiopática, ocorrendo espontaneamente sem causas identificáveis. Apesar de as lesões poderem tornar-se infectadas secundariamente, a osteorradionecrose não é primariamente um processo infeccioso. O risco geral de desenvolvimento de osteorradionecrose foi estimado em 2,6% a 15%.[23]

A prevenção contra osteoradionecrose começa com estabilização dentária pré-radiação ou tratamento da doença dentária. Os objetivos são eliminar a necessidade de cirurgia dentária após a radiação e prevenir uma futura infecção ou traumatismo nas áreas irradiadas. Os dentes em zonas que recebem alta dose, com prognóstico questionável, principalmente por doença periodôntica ou endodôntica ou em pacientes com pouca predisposição a manter a saúde bucal, devem ser extraídos antes da radioterapia. Se possível, devem ser prescritos 14 dias para cicatrização; alguns autores sugerem 21 dias.[23] A cirurgia deve ser realizada tendo atenção para reduzir o grau de traumatismo ao osso, usando, preferencialmente, fechamento primário, eliminando infecções e facilitando a manutenção da saúde geral do paciente.

Quando há o desenvolvimento da osteorradionecrose, os cuidados incluem evitar outros irritantes locais, a descontinuação do uso de próteses dentárias, se elas envolverem os limites da lesão, a manutenção do estado nutricional e a interrupção do fumo e do consumo de álcool. Antibióticos tópicos (p. ex., tetraciclina) ou antissépticos (p. ex., clorexidina) podem reduzir o potencial de irritação local pela flora microbiana. Para a osteorradionecrose crônica localizada, esse tratamento, juntamente com os cuidados de acompanhamento regulares, pode ser a melhor abordagem. Todos os tipos de tentativas devem ser feitos para promover o recobrimento do osso exposto por mucosa. Analgésicos apropriados devem ser disponibilizados.

Se forem notadas piora da dor, da infecção e progressão da osteorradionecrose, recomenda-se a terapia com oxigênio hiperbárico (HBO_2). Foi demonstrado que o HBO_2 aumenta a oxigenação do tecido irradiado, induz a angiogênese e promove o retorno da população de osteoblastos e a função dos fibroblastos. O HBO_2 geralmente é prescrito sob a forma de 30 a 60 "mergulhos" a 100% de oxigênio, a 2 a 2,5 atm de pressão.[57] Se for necessária a cirurgia, recomenda-se 10 mergulhos de HBO_2 pós-cirúrgicos. Os sequestros ósseos podem ser tratados com ressecção local ou, nos casos graves que envolvem a mandíbula, com mandibulectomia. A mandíbula pode ser reconstruída para gerar continuidade da estética e da função. Em uma clínica geral de câncer, as exodontias pós-radioterapia realizadas com especialista em cirurgia resultaram em somente 5% das exodontias, mostrando atraso na cicatrização.[23] Esse relato sugere que quando as extrações são feitas por clínicos experientes, a HBO_2 pode ser reservada aos pacientes para os quais a osteorradionecrose se desenvolveu. Contudo, a maioria dos centros aceita a HBO_2 profilática como padrão de cuidados prévios a qualquer intervenção cirúrgica nos campos irradiados anteriormente.

Alterações no paladar

As disfunções do paladar e do olfato podem ocorrer como incapacidade crônica após a exposição à radiação. Como visto anteriormente, a acuidade do paladar pode, em geral, ser recuperada em período de 2 a 4 meses após o fim da radioterapia. Contudo, em alguns indivíduos a hipogeusia torna-se permanente. A eficácia da suplementação com zinco no auxílio da recuperação da sensação do paladar é controversa. Se a sensação de olfato estiver intacta, o prazer de alimentar-se pode ser aumentado por meio de tentativas de tornar os alimentos o mais "aromáticos" possível (p. ex., aquecendo a comida) e por meio do acréscimo de temperos para auxiliar a aumentar a experiência do paladar. O aconselhamento nutricional pode ser necessário para assegurar a ingestão nutricional adequada se os pacientes não forem capazes de manter níveis calóricos apropriados já que o ato de alimentar deixou de ser prazeroso.

Nutrição

A perda do apetite é comum em razão de complicações induzidas pela radioterapia, como dores na boca, xerostomia, perda do paladar, disfagia, náuseas e vômitos. O ato de alimentar-se torna-se desprazeroso e pode ser doloroso, resultando na seleção dos alimentos que não causam danos ao tecido bucal, o que costuma ocorrer com prejuízo da nutrição adequada. Complicações e deficiências nutricionais podem ser evitadas pela modificação da textura e da consistência da dieta, com o acréscimo de lanches entre as refeições, para aumentar a ingestão proteica e calórica; e pela administração de suplementos calóricos, vitamínicos e de minerais. Suplementos dietéticos de altas calorias e proteínas líquidas podem ser usados para incrementar a dieta de forma a manter o peso corpóreo e assegurar a ingestão nutricional ade-

quada. O aconselhamento nutricional é indicado durante e após a terapia. Tubos de alimentação nasogástricos ou gastrostomia endoscópica percutânea podem ser necessários quando a habilidade para engolir está impedida ou impossibilitada. Após o tratamento e a resolução da mucosite, o aconselhamento nutricional deve considerar quaisquer complicações a longo prazo que possam estar presentes, incluindo xerostomia, risco aumentado de cárie, alteração na habilidade de mastigar, dificuldade de formar o bolo alimentar e disfagia. Deve-se considerar o gosto, a textura, a umidificação e o conteúdo calórico e nutricional.

Disfunção Temporomandibular

As síndromes musculoesqueléticas podem surgir em razão da fibrose da pele e dos músculos após radioterapia e cirurgia, descontinuidade da mandíbula pós-cirurgia e parafunção (aumento do tônus mastigatório/bruxismo) associada ao estresse emocional provocado pela doença e por seu tratamento. A limitação da abertura da boca relaciona-se à exposição à radiação dos músculos pterigóideos laterais. Exercícios para o alongamento mandibular e auxílios protéticos para ajudar na redução da gravidade da fibrose devem ser instituídos antes que ocorra a restrição dos movimentos. A terapia da disfunção mandibular pode incluir aparatos de estabilização oclusal, fisioterapia, exercícios, injeções em pontos de gatilho, analgésicos, relaxantes musculares, antidepressivos tricíclicos e outras estratégias para controle da dor.

RESUMO

A cavidade oral é altamente suscetível aos danos tóxicos diretos e indiretos da quimioterapia contra o câncer e da radiação ionizante terapêutica. A estabilização da saúde oral antes do tratamento e os cuidados de suporte orais e dentários são componentes cruciais do tratamento geral do paciente, afetando todas as fases da terapia. As complicações orais que ocorrem durante e após a terapia podem aumentar profundamente o sofrimento do paciente, afetando adversamente o sucesso da terapia e aumentando bastante o custo geral do tratamento. Os cuidados orais devem ser preventivos e terapêuticos para minimizar as complicações orais e sistêmicas associadas.

As complicações orais da quimioterapia geralmente são agudas (ou seja, durante a quimioterapia) e se resolvem logo após o fim da terapia. A radiação ionizante pode provocar não somente complicações orais significativas durante o tratamento, como também efeitos tóxicos permanentes. Consequentemente, o dentista deve entender claramente as especificidades da terapia proposta e os problemas orais em potencial com base na saúde oral atual do paciente e desenvolver plano que cubra todas as fases da terapia.

Futuras pesquisas devem ter como objetivo o desenvolvimento de estratégias e tecnologias para abordar a qualidade de vida e a função oral (1) para reduzir a incidência e a gravidade da mucosite oral; (2) para melhorar a prevenção, a detecção e o tratamento das infecções; (3) para evitar a disfunção das glândulas salivares; e (4), especificamente, para os pacientes em radioterapia, reduzir a incidência e gravidade das complicações orais crônicas.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Aapro MS: How do we manage patients with refractory or breakthrough emesis? *Support Care Cancer* 10:106-109, 2002.
2. Bamias A, Kastritis E, Bamia C, et al: Osteonecrosis of the jaw in cancer after treatment with bisphosphonates: incidence and risk factors. *J Clin Oncol* 23:8580-8587, 2005.
3. Barasch A, Elad S, Altman A, et al: Antimicrobials, mucosal coating agents, anesthetics, analgesics, and nutritional supplements for alimentary tract mucositis. *Support Care Cancer* 14:528-532, 2006.
4. Bellm LA, Epstein JB, Rose-Ped A, et al: Patient reports of complications of bone marrow transplantation. *Support Care Cancer* 8:33-39, 2000.
5. Bensadoun RJ, Franquin JC, Ciais G, et al: Low-energy He/Ne laser in the prevention of radiation-induced mucositis: a multicenter phase III randomized study in patients with head and neck cancer. *Support Care Cancer* 7:244-252, 1999.
6. Bensadoun RJ, Schubert MM, Lalla RV, et al: Amifostine in the management of radiation-induced and chemo-induced mucositis. *Support Care Cancer* 14:566-572, 2006.
7. Birek C, Patterson B, Maximiw WC, et al: EBV and HSV infections in a patient who had undergone bone marrow transplantation: oral manifestations and diagnosis by in situ nucleic acid hybridization. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68:612-617, 1989.
8. Borowski B, Benhamou E, Pico JL, et al: Prevention of oral mucositis in patients treated with high-dose chemotherapy and bone marrow transplantation: a randomised controlled trial comparing two protocols of dental care. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 30B:93-97, 1994.
9. Brizel DM, Wasserman TH, Henke M, et al: Phase III randomized trial of amifostine as a radioprotector in head and neck cancer. *J Clin Oncol* 18:3339-3345, 2000.
10. Cheng KK, Molassiotis A, Chang AM, et al: Evaluation of an oral care protocol intervention in the prevention of chemotherapy-induced oral mucositis in paediatric cancer patients. *Eur J Cancer* 37:2056-2063, 2001.
11. Clarkson JE, Worthington HV, Eden OB: Interventions for preventing oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD003807, 2007.
12. Comeau TB, Epstein JB, Migas C: Taste and smell dysfunction in patients receiving chemotherapy: a review of current knowledge. *Support Care Cancer* 9:575-580, 2001.
13. Conger AD: Loss and recovery of taste acuity in patients irradiated to the oral cavity. *Radiat Res* 53:338-347, 1973.
14. Cullen M, Steven N, Billingham L, et al: Antibacterial prophylaxis after chemotherapy for solid tumors and lymphomas. *N Engl J Med* 353:988-998, 2005.
15. Dahllof G, Barr M, Bolme P, et al: Disturbances in dental development after total body irradiation in bone marrow transplant recipients. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 65:41-44, 1988.
16. Duncan GG, Epstein JB, Tu D, et al: Quality of life, mucositis, and xerostomia from radiotherapy for head and neck cancers: a report from the NCIC CTG HN2 randomized trial of an antimicrobial lozenge to prevent mucositis. *Head Neck* 27:421-428, 2005.
17. Elting LS, Cooksley C, Chambers M, et al: The burdens of cancer therapy: clinical and economic outcomes of chemotherapy-induced mucositis. *Cancer* 98:1531-1539, 2003.
18. Elting LS, Cooksley CD, Chambers MS, et al: Risk, outcomes, and costs of radiation-induced oral mucositis among patients with head-and-neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 68(4):1110-1120, 2007.
19. Epstein JB, Burchell JL, Emerton S, et al: A clinical trial of bethanechol in patients with xerostomia after radiation therapy: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 77:610-614, 1994.
20. Epstein JB, Emerton S, Le ND, et al: A double-blind crossover trial of Oral Balance gel and Biotene toothpaste versus placebo in patients with xerostomia following radiation therapy. *Oral Oncol* 35:132-137, 1999.
21. Epstein JB, Loh R, Stevenson-Moore P, et al: Chlorhexidine rinse in prevention of dental caries in patients following radiation therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 68:401-405, 1989.
22. Epstein JB, Phillips N, Parry J, et al: Quality of life, taste, olfactory and oral function following high-dose chemotherapy and allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* 30:785-792, 2002.
23. Epstein JB, Rea G, Wong FL, et al: Osteonecrosis: study of the relationship of dental extractions in patients receiving radiotherapy. *Head Neck Surg* 10:48-54, 1987.
24. Epstein JB, Silverman S Jr, Paggiarino DA, et al: Benzydamine HCl for prophylaxis of radiation-induced oral mucositis: results from a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Cancer* 92:875-885, 2001.
25. Epstein JB, Stevenson-Moore P: A clinical comparative trial of saliva substitutes in radiation-induced salivary gland hypofunction. *Spec Care Dentist* 12:21-23, 1992.
26. Epstein JB, van der Meij EH, Lunn R, et al: Effects of compliance with fluoride gel application on caries and caries risk in patients after radiation therapy for head and neck cancer. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 82:268-275, 1996.
27. Garcia-Hermoso D, Dromer F, Improvisi L, et al: Fluconazole concentrations in saliva from AIDS patients with oropharyngeal candidiasis refractory to treatment with fluconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 39:656-660, 1995.
28. Gluckman E, Lotsberg J, Devergie A, et al: Oral acyclovir prophylactic treatment of herpes simplex infection after bone marrow transplantation. *J Antimicrob Chemother* 12(Suppl B):161-167, 1983.
29. Greenberg MS, Cohen SG, McKitrick JC, et al: The oral flora as a source of septicemia in patients with acute leukemia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 53:32-36, 1982.

30. Halyard MY, Jatoi A, Sloan JA, et al: Does zinc sulfate prevent therapy-induced taste alterations in head and neck cancer patients? Results of phase III double-blind, placebo-controlled trial from the North Central Cancer Treatment Group (N01C4). *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 67:1318-1322, 2007.
31. Hayes C: The effect of non-cariogenic sweeteners on the prevention of dental caries: a review of the evidence. *J Dent Educ* 65:1106-1109, 2001.
32. Huang WT, Chang LY, Hsueh PR, et al: Clinical features and complications of viridans streptococci bloodstream infection in pediatric hemato-oncology patients. *J Microbiol Immunol Infect* 40:349-354, 2007.
33. Jaffe N, Toth BB, Hoar RE, et al: Dental and maxillofacial abnormalities in long-term survivors of childhood cancer: effects of treatment with chemotherapy and radiation to the head and neck. *Pediatrics* 73:816-823, 1984.
34. Jankovic L, Jelic S, Filipovic-Ljeskovic I, et al: Salivary immunoglobulins in cancer patients with chemotherapy-related oral mucosa damage. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 31B:160-165, 1995.
35. Jham BC, Teixeira IV, Aboud CG, et al: A randomized phase III prospective trial of bethanechol to prevent radiotherapy-induced salivary gland damage in patients with head and neck cancer. *Oral Oncol* 43:137-142, 2007.
36. Jordan K, Sippel C, Schmoll HJ: Guidelines for antiemetic treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting: past, present, and future recommendations. *Oncologist* 12:1143-1150, 2007.
37. Keefe DM, Schubert MM, Elting LS, et al: Updated clinical practice guidelines for the prevention and treatment of mucositis. *Cancer* 109:820-831, 2007.
38. Koks CH, Crommentuyn KM, Hoetelmans RM, et al: Can fluconazole concentrations in saliva be used for therapeutic drug monitoring? *Ther Drug Monit* 23:449-453, 2001.
39. Kunz M, Wilhelm S, Freund M, et al: Treatment of severe erythrodermic acute graft-versus-host disease with photochemotherapy. *Br J Dermatol* 144:901-902, 2001.
40. Laine PO, Lindqvist JC, Pyrhonen SO, et al: Oral infection as a reason for febrile episodes in lymphoma patients receiving cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 28B:103-107, 1992.
41. Laine P, Meurman JH, Tenovuo J, et al: Salivary flow and composition in lymphoma patients before, during and after treatment with cytostatic drugs. *Eur J Cancer B Oral Oncol* 28B:125-128, 1992.
42. Lalla RV, Peterson DE: Oral mucositis. *Dent Clin North Am* 49:167-184, 2005.
43. Lalla RV, Peterson DE: Treatment of mucositis, including new medications. *Cancer J* 12:348-354, 2006.
44. Lalla RV, Schubert MM, Bensadoun RJ, et al: Anti-inflammatory agents in the management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer* 14:558-565, 2006.
45. Lalla RV: Velafermin (CuraGen). *Curr Opin Investig Drugs* 6:1179-1185, 2005.
46. LeVeque FG, Montgomery M, Potter D, et al: A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-titration study of oral pilocarpine for treatment of radiation-induced xerostomia in head and neck cancer patients. *J Clin Oncol* 11:1124-1131, 1993.
47. Levy-Polack MP, Sebelli P, Polack NL: Incidence of oral complications and application of a preventive protocol in children with acute leukemia. *Spec Care Dentist* 18:189-193, 1998.
48. Lloid ME, Schubert MM, Myerson D, et al: Cytomegalovirus infection of the tongue following marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 14:99-104, 1994.
49. Lockhart PB, Sonis ST: Alterations in the oral mucosa caused by chemotherapeutic agents: a histologic study. *J Dermatol Surg Oncol* 7:1019-1025, 1981.
50. Maguire A, Welbury RR: Long-term effects of antineoplastic chemotherapy and radiotherapy on dental development. *Dent Update* 23:188-194, 1996.
51. Mavrokokki T, Cheng A, Stein B, et al: Nature and frequency of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the jaws in Australia. *J Oral Maxillofac Surg* 65:415-423, 2007.
52. McCarthy GM, Skillings JR: A prospective cohort study of the orofacial effects of vincristine neurotoxicity. *J Oral Pathol Med* 20:345-349, 1991.
53. McGuire DB, Correa ME, Johnson J, et al: The role of basic oral care and good clinical practice principles in the management of oral mucositis. *Support Care Cancer* 14:541-547, 2006.
54. Migliorati CA, Casiglia J, Epstein J, et al: Managing the care of patients with bisphosphonate-associated osteonecrosis: an American Academy of Oral Medicine position paper. *J Am Dent Assoc* 136:1658-1668, 2005.
55. Migliorati CA, Oberle-Edwards L, Schubert M: The role of alternative and natural agents, cryotherapy, and/or laser for management of alimentary mucositis. *Support Care Cancer* 14:533-540, 2006.
56. Migliorati CA, Siegel MA, Elting LS: Bisphosphonate-associated osteonecrosis: a long-term complication of bisphosphonate treatment. *Lancet Oncol* 7:508-514, 2006.
57. Myers RA, Marx RE: Use of hyperbaric oxygen in postradiation head and neck surgery. *NCI Monogr* 9:151-157, 1990.
58. Nagler RM, Nagler A: Major salivary gland involvement in graft-versus-host disease: considerations related to pathogenesis, the role of cytokines and therapy. *Cytokines Cell Mol Ther* 5:227-232, 1998.
59. Nagy K, Urban E, Fazekas O, et al: Controlled study of lactoperoxidase gel on oral flora and saliva in irradiated patients with oral cancer. *J Craniofac Surg* 18:1157-1164, 2007.
60. Oneschuk D, Hanson J, Bruera E: A survey of mouth pain and dryness in patients with advanced cancer. *Support Care Cancer* 8:372-376, 2000.
61. Osoba D, Zee B, Warr D, et al: Effect of postchemotherapy nausea and vomiting on health-related quality of life. The Quality of Life and Symptom Control Committees of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *Support Care Cancer* 5:307-313, 1997.
62. Peterson DE: Pretreatment strategies for infection prevention in chemotherapy patients. *NCI Monogr* 9:61-71, 1990.
63. Peterson DE, Jones JB, Petit RG 2nd: Randomized, placebo-controlled trial of Saforis for prevention and treatment of oral mucositis in breast cancer patients receiving anthracycline-based chemotherapy. *Cancer* 109:322-331, 2007.
64. Peterson DE, Keefe DM, Hutchins RD, et al: Alimentary tract mucositis in cancer patients: impact of terminology and assessment on research and clinical practice. *Support Care Cancer* 14:499-504, 2006.
65. Pizzo PA, Ladisch S, Witebsky FG: Alpha-hemolytic streptococci: clinical significance in the cancer patient. *Med Pediatr Oncol* 4:367-370, 1978.
66. Redding SW, Callander NS, Haveman CW, et al: Treatment of oral chronic graft-versus-host disease with PUVA therapy: case report and literature review. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 86:183-187, 1998.
67. Rosenberg SW, Kolodney H, Wong GY, et al: Altered dental root development in long-term survivors of pediatric acute lymphoblastic leukemia: a review of 17 cases. *Cancer* 59:1640-1648, 1987.
68. RxKinetix completes its end of phase 2 meeting with the FDA for RK-0202 in oral mucositis and is now moving into phase 3 (press release), Boulder, CO, 2006, RxKinetix, Inc.
69. Sandow PL, Hejrat-Yazdi M, Heft MW: Taste loss and recovery following radiation therapy. *J Dent Res* 85:608-611, 2006.
70. Schubert MM: Oral manifestations of viral infections in immunocompromised patients. *Curr Opin Dent* 1:384-397, 1991.
71. Schubert MM, Eduardo FP, Guthrie KA, et al: A phase III randomized double-blind placebo-controlled clinical trial to determine the efficacy of low level laser therapy for the prevention of oral mucositis in patients undergoing hematopoietic cell transplantation. *Support Care Cancer* 15(10):1145-1154, 2007.
72. Schubert MM, Epstein JB, Lloid ME, et al: Oral infections due to cytomegalovirus in immunocompromised patients. *J Oral Pathol Med* 1993;22:268-273.
73. Schubert MM, Peterson DE, Flournoy N, et al: Oral and pharyngeal herpes simplex virus infection after allogeneic bone marrow transplantation: analysis of factors associated with infection. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 70:286-293, 1990.
74. Schubert MM, Sullivan KM, Morton TH, et al: Oral manifestations of chronic graft-v-host disease. *Arch Intern Med* 144:1591-1595, 1984.
75. Shafran SD, Tyring SK, Ashton R, et al: Once, twice, or three times daily famciclovir compared with aciclovir for the oral treatment of herpes zoster in immunocompetent adults: a randomized, multicenter, double-blind clinical trial. *J Clin Virol* 29:248-253, 2004.
76. Silverman S Jr: Oral cancer: complications of therapy. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 88:122-126, 1999.
77. Sonis ST, Elting LS, Keefe D, et al: Perspectives on cancer therapy-induced mucosal injury: pathogenesis, measurement, epidemiology, and consequences for patients. *Cancer* 100(9 Suppl):1995-2025, 2004.
78. Sonis ST, Oster G, Fuchs H, et al: Oral mucositis and the clinical and economic outcomes of hematopoietic stem-cell transplantation. *J Clin Oncol* 19:2201-2205, 2001.
79. Spielberger R, Stiff P, Bensinger W, et al: Palifermin for oral mucositis after intensive therapy for hematologic cancers. *N Engl J Med* 351:2590-2598, 2004.
80. Stiff P: Mucositis associated with stem cell transplantation: current status and innovative approaches to management. *Bone Marrow Transplant* 27(Suppl 2):S3-S11, 2001.
81. Trotti A, Bellm LA, Epstein JB, et al: Mucositis incidence, severity and associated outcomes in patients with head and neck cancer receiving radiotherapy with or without chemotherapy: a systematic literature review. *Radiother Oncol* 66:253-262, 2003.

82. Vera-Llonch M, Oster G, Ford CM, et al: Oral mucositis and outcomes of allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation in patients with hematologic malignancies. *Support Care Cancer* 15:491-496, 2007.
83. Vera-Llonch M, Oster G, Hagiwara M, et al: Oral mucositis in patients undergoing radiation treatment for head and neck carcinoma. *Cancer* 106:329-336, 2006.
84. Vigouroux S, Morin O, Moreau P, et al: Candidemia in patients with hematologic malignancies: analysis of 7 years' experience in a single center. *Haematologica* 91:717-718, 2006.
85. von Bultzingslowen I, Brennan MT, Spijkervet FK, et al: Growth factors and cytokines in the prevention and treatment of oral and gastrintestinal mucositis. *Support Care Cancer* 14:519-527, 2006.
86. Wang R, Boyle A: A convenient method for guarding against localized mucositis during radiation therapy. *J Prosthodont* 3:198-201, 1994.
87. Worthington HV, Clarkson JE, Eden OB: Interventions for treating oral candidiasis for patients with cancer receiving treatment. *Cochrane Database Syst Rev* (2):CD001972, 2007.

BIBLIOGRAFIA

Lalla RV, Peterson DE, Brennan MT, et al: Oral toxicity. In Perry MC, editor: *The chemotherapy sourcebook*, ed 4, Lippincott, 2008, Williams & Wilkins.

National Cancer Institute: Oral complications of chemotherapy and head/neck radiation. Available at: http://www.cancer.gov/cancertopics/pdq/supportivecare/oralcomplications/healthprofessional. Accessed January 23, 2010.

Schubert MM, Peterson DE: Oral complications. In Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, editors: *Hematopoietic cell transplantation*, ed 3, Oxford, 2008, Blackwell Science.

CAPÍTULO 51

Fármacos que Levam ao Abuso

CHARLES S. BOCKMAN E PETTER W. ABEL

O *abuso de substâncias* pode ser definido como um uso inapropriado de um fármaco para um propósito não médico. Este ato pode causar danos ao usuário como indivíduo e sobre a sociedade como um todo. Muitas variáveis não diretamente relacionadas com um fármaco podem influenciar determinando se o indivíduo irá tornar-se usuário de drogas. Muitos especialistas afirmam que a cocaína tem o maior potencial para viciar com base nas próprias características farmacológicas desse fármaco. No entanto, para indivíduos que experimentam a nicotina, o risco de desenvolver o vício é o dobro com relação aos que o fazem com a cocaína.[7] Esta afirmação não infere que o potencial de abuso farmacológico da nicotina seja o dobro do potencial de abuso de cocaína, e sim que alguns fatores psicossociais são igualmente importantes por afetarem o início e a continuidade do uso e dependência de drogas. Está além do alcance deste capítulo discutir os fatores relacionados com usuários de fármacos e suas circunstâncias; este capítulo concentra-se exclusivamente nos aspectos farmacológicos dos fármacos que levam ao abuso.

Uma ampla variedade de tipos de fármacos e de outras substâncias químicas está sujeita ao abuso. Esteroides anabólicos são utilizados em grandes quantidades por fisiculturistas e outros atletas para aumentar a massa muscular e elevar o desempenho atlético. Os grupos de fármacos que são utilizados em grandes quantidades com mais frequência são aqueles que atuam sobre o sistema nervoso central (SNC) alterarando a percepção. Este capítulo tem como foco os fármacos que são utilizados por atuarem no SNC, fato que é considerado desejável por alguns indivíduos.

PERSPECTIVA HISTÓRICA

Produtos naturais, como as flores de cânhamo, ópio e folhas de coca são usados há milênios por sua habilidade em causar sensações prazerosas ou outras alienações da consciência. Além do álcool, os primeiros fármacos de abuso com maior utilização nos Estados Unidos foram a cocaína e os opioides. Ao longo do século XIX, o uso desenfreado dos opioides levou a um imenso número de medicamentos com patente que continham derivados de ópio. Como consequência, muitos americanos de classe média tornaram-se dependentes do ópio por causa do uso indiscriminado dessas preparações. No entanto, as atitudes sociais com relação ao abuso de fármacos permaneceram transigentes até após a Guerra Civil Americana. O uso generalizado de morfina em injeções para diarreia, malária e dor resultou em quantidade tão grande de veteranos de guerra dependentes de morfina que o vício nessa substância tornou-se conhecido como "doença dos soldados".[10]

Houve um aumento no uso do alcaloide cocaína após o isolamento químico do fármaco em 1859. Esse aumento foi ocasionado por diversos transtornos e, na virada do século XX, o abuso de cocaína por via oral, sob a forma de patentes de medicamentos e tônicos, foi generalizado. As fábricas de Coca-Cola não pararam de utilizar um xarope que contém cocaína em seus refrigerantes até 1903, após 17 anos de produção.

No começo dos anos 1990, a imprensa criou o mito de que os viciados em cocaína, enlouquecidos, cometeriam crimes hediondos à sociedade. A dependência do ópio ainda prevalecia e a morfina era a substância de maior utilização. Durante esse período, leis federais foram promulgadas para controlar o problema generalizado do abuso de substâncias. A introdução da *Pure Food and Drug Act*, de 1906, da *Harrison Narcotic Act*, de 1913, da *Narcotic Drugs Import and Export Act*, de 1922, e a execução dessas leis levaram ao eficaz desaparecimento do abuso de cocaína na década de 1930. O aumento no custo da cocaína e a dificuldade para encontrar a substância à venda ajudaram a elevar o uso de anfetaminas como substância estimulante. A utilização de heroína intravenosa popularizou-se e, em 1935, esta substância era muito utilizada, assim como a morfina. Entre as I e II Guerras Mundiais, o vício passou a ser comparado à criminalidade.[10] No caso da maconha, números sensacionalistas de assassinatos cometidos por indivíduos sob a influência do "fumo assassino" levou à aprovação do Ato Fiscal da Maconha, de 1937 (*Marihuana Tax Act*), que baniu efetivamente o cultivo, a destribuição e a venda da maconha.

Na década de 1960, o abuso de substâncias começou a invadir a classe média da sociedade. A geração *baby-boom* começou a experimentar a dietilamida do ácido lisérgico (LSD) e a maconha. A epidemia de abuso de anfetamina, desenvolvida durante os anos 1960, aumentou em 1967, com 32 milhões de prescrições legais de anfetamina, que inibe o apetite e leva à perda de peso. Para combater o crescimento do abuso de substâncias, a Lei Integral de Prevenção e Controle da Toxicomania (Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act) foi promulgada em 1970 e substituiu leis anteriores sobre o mesmo assunto. Esta lei classificou as substâncias em quatro categorias de acordo com sua probabilidade de causar dependência e divulgou algumas sanções por violação das normas relativas à produção, à venda, à prescrição e ao cultivo de substâncias de abuso. Resumo do abuso potencial e exemplos de falta de medicamentos no âmbito dessa lei estão na Tabela 55-5. Esta lei é a maior legislação reguladora de controle do abuso de substâncias (Cap. 55).

No começo da década de 1970, a cocaína foi redescoberta por jovens de geração afluente como fármaco recreativo. Essa segunda epidemia de cocaína necessitava de redefinição da figura do usuário típico de substâncias, que se tornara desempregado, e de criminosos de pequenos delitos, do sexo masculino. A *National Household Survey on Drug Abuse*, de 1993, relata que 70% dos usuários de substâncias ilícitas possuem emprego, 80% são brancos e 75% vivem fora da cidade.[43] A partir de 2006, as características do típico usuário de fármacos continuavam iguais às de 1993.[44]

Em 1 983, o excesso de oferta no mercado mundial de cocaína, combinado com o desenvolvimento de uma forma para inalar, barata e muito viciante do fármaco, chamada "crack" trouxe a terceira epidemia de cocaína para o interior das cidades, local onde a substância em forma de pó ficou restrita por seu elevado custo. Na década de 1990, a preparação da forma para inalar da metanfetamina levou ao abuso generalizado deste estimulante, chamado "gelo" e "mania" nas ruas. Padrões de abuso mais graves dos que os já vistos antes surgiram com o aparecimento destas formas para inalar à base livre de cocaína e a metanfetamina. A utilização dessas substâncias resulta em ação mais rápida e efeito mais intenso, conferindo-lhes maior suscetibilidade do que outras formas de abuso dessas substâncias, que são ministradas por via oral ou inalatória. O latente abuso destas substâncias aumentou de maneira tão drástica que, com esse modo de administração, a procura por fármacos desse tipo tornou-se mais frequente do que antes para essa população de usuários. Igualmente súbito foi o surgimento de laboratórios clandestinos que fazem "fármacos de pré-desenho", substâncias sintéticas que possuem baixo custo de produção e dificilmente são detectadas. Isso inclui o análogo da anfetamina 3,4–metilenodioximetanfetamina (MDMA) (também conhecida como "ecstasy") e "chinesa branca", opioide sintético análogo do fentanila, que é de 1.000 a 2.000 vezes mais potente.

O efeito econômico dos novos padrões de abuso reflete-se nos departamentos de emergência dos hospitais e em salas de reuniões nos Estados Unidos. Apesar de o abuso de cocaína e de metanfetamina ter-se reduzido de maneira geral, desde a década de 1980, a incidência de emergências médicas relacionadas com a cocaína e a metanfetamina triplicou desde 1981. Isso pode ter sido causado pelo aumento da toxicidade das preparações de substâncias inaláveis, pois a inalação leva à maior concentração de substâncias no organismo do que outras vias de administração. Custos potenciais do uso de fármacos ilícitos no local de trabalho incluem o pagamento de programas de tratamento do abuso de substâncias, perda de produtividade por absenteísmo, acidentes, benefícios por incapacidade, roubo e exames antifármacos nos funcionários. Entre os trabalhadores de tempo integral, 43% relataram que fizeram testes para detectar o uso de fármacos e álcool a pedido da empresa durante o processo de contratação; no grupo de trabalhadores entre 18 e 64 anos, 8% dos resultados mostraram-se positivo para o uso de substâncias ilícitas no mês anterior.[37]

Em geral, a incidência de substâncias ilícitas diminuiu modestamente desde 1975.[31, 32] Em 1959, 51% dos alunos americanos do terceiro ano do segundo grau afirmaram fumar maconha anualmente; essa porcentagem caiu para 32% em 2007. Resultados semelhantes foram assinalados com relação à cocaína (6% em 1975 e 5% em 2007), barbitúricos e outros hipnóticos sedativos (10% em 1975 e 6% em 2007), heroína (1% em 1975 e 1% em 2007), inalantes (3% em 1976 e 4% em 2007) e anfetaminas (16% em 1975 e 9% em 2001). Existem algumas exceções importantes com relação ao declínio do consumo de substâncias ilícitas desde os anos 1970. Embora o consumo de anfetamina tenha diminuído, em geral, o uso anual da preparação inalável da metanfetamina teve aumento de 1,5% em 1990 para o pico em 2004 (3,5%), seguido do declínio para 1,7% em 2007. Notável aumento no consumo de MDMA, que representava quantidade mínima em 1985 e passou de 3,5%, em 1995, para 4,5%, em 2007, reflete a tendência crescente do uso generalizado dos tão comentados "fármacos *rave*". Além disso, nova tendência indica que o uso não médico de substâncias controladas, como clonazepam, metilfenidato e oxicodona, é extremamente elevado, com cerca de 15% dos alunos do terceiro ano do segundo grau informando que utilizaram os medicamentos de maneira recreativa sem prescrição médica no ano passado.

CARACTERÍSTICAS E TERMINOLOGIA DO ABUSO DE SUBSTÂNCIAS

O termo *vício* refere-se à compulsão para consumir fármacos de forma contínua ou periódica, com a finalidade de experimentar seus efeitos psicoativos.[4] Para existir o vício, o usuário deve ter a obsessão por continuar consumindo fármacos para sentir prazer. Características adicionais, que podem ou não manifestar-se, são a dependência e a tolerância. Quando o consumo de uma substância ilícita é descontinuado ou, no caso de certas substâncias, significativamente reduzido, o *vício* leva ao aparecimento de determinada característica e a uma série de sintomas, denominados *crises de abstinência*.[28] A *tolerância* se dá quando a administração da mesma dose de determinada substância promove sequentemente cada vez menores efeitos. A resposta reduzida aos efeitos de uma substância faz com que doses cada vez maiores sejam ministradas para que se produza a mesma ação farmacológica. O desenvolvimento da tolerância depende da dose e da frequência com que a substância é administrada. Respostas compensatórias que diminuem a resposta do organismo a determinada substância são as causas da tolerância. A base celular para a tolerância a substâncias pode estar relacionada com a diminuição no número de receptores desse fármaco, com a redução das atividades enzimáticas associadas às vias de transdução de sinal ou com outros efeitos. *Tolerância cruzada* é o fenômeno no qual o uso crônico de uma substância leva à tolerância aos efeitos da mesma e de outras de efeito similar. A tolerância cruzada pode ocorrer com substâncias de tipos químicos semelhantes ou diferentes. Um fenômeno relacionado, mas diferente, é a *dependência cruzada*, a capacidade de uma substância ser substituída por outra, geralmente da mesma classe, em indivíduo dependente, sem causar síndrome de abstinência.

Com base em ações farmacológicas comuns e em tolerância e dependência cruzadas, as principais substâncias que levam ao abuso podem ser divididas em categorias distintas: analgésicos opioides; depressores gerais do SNC, incluindo hipnóticos sedativos e ansiolíticos; cocaína, anfetaminas e estimulantes psicomotores; alucinógenos; maconha; e inalantes. A Tabela 51-1 mostra as principais características de administração dos seis grupos de substâncias citados – o nível de dependência e o desenvolvimento de tolerância normalmente associado ao uso excessivo de cada grupo de substâncias. Nas próximas discussões, cada grupo é classificado de acordo com três fatores importantes: (1) efeitos farmacológicos produzidos; (2) características do grupo, incluindo vício, tolerância, dependência, abstinência e outras; e (3) toxicidade causada pelo grupo e como ela é tratada.

USO EXCESSIVO DE ANALGÉSICOS OPIOIDES

Os analgésicos opioides mais consumidos são heroína, morfina, e vários outros derivados sintéticos e semissintéticos são utilizados de modo excessivo. Esses agentes diferem entre si com relação às características desse uso excessivo, ao tempo de início da ação e de duração da ação da substância, à intensidade dos efeitos e, de certa forma, ao padrão de administração. Muitos dos mecanismos envolvidos nas respostas analgésicas aos opioides produzem euforia e bem-estar. Muitas pesquisas foram desenvolvidas para tentar criar um analgésico eficaz que não causasse euforia e tivesse um potencial menos viciante. Apesar de as pesquisas terem levado ao maior entendimento das características psicológicas da dor, verificou-se que nenhum opioide ou analgésico é superior à morfina. A seguir, a morfina é considerada como protótipo para este grupo, a menos que um outro fármaco seja especificamente mencionado.

Efeitos Farmacológicos

Na discussão a seguir, os efeitos subjetivos dos opioides são observados em indivíduos usuários dessa substância. Apesar de os opioides produzirem efeitos farmacológicos similares na maioria dos usuários (Cap. 20), nem todos apresentam calor, satisfação, orgasmo e euforia. Em não usuários, a náusea e o vômito causados pelos opioides geram desconforto e podem ofuscar outras características dessas substâncias. Muitos consideram a confusão mental causada pelos opioides uma indesejável falta de capacidade para concentrar-se, enquanto os viciados são atraídos por essa sensação. Em razão de os opioides serem a base do tratamento de dores moderadas e graves, o mais importante é ressaltar que, no uso terapêutico, poucas provas substanciais sugerem que o manuseio efetivo da dor com opioides leve ao desenvolvimento da dependência aos mesmos.

TABELA **51-1**

Características de Abuso de Grupos de Farmacológicos

	DEPENDÊNCIA PSICOLÓGICA	DEPENDÊNCIA FÍSICA	TOLERÂNCIA
Analgésicos opioides	++++	++++	++++
Sedativos hipnóticos	+++	++++	+++
Anfetaminas	+++	++	++++
Cocaína	++++	++	++
Alucinógenos			
LSD	+	+	++
PCP	+	+	+
Maconha	++	+	++
Inalantes	+	D	D

++++, Acentuada; +++, moderada; ++, alguma; +, pouca; *D*, desconhecida.

Para indivíduos que abusam dos opioides, a administração intravenosa da heroína causa sensação de calor imediata e irresistível que permeia a região abdominal e que tem sido descrita como orgásmica. Náuseas, vômito e liberação de histamina ocorrem logo em seguida, causando sensação de coceira, vermelhidão nos olhos e diminuição da pressão arterial. Aumento de energia e eloquência excessiva alternam-se com períodos de relaxamento e tranquilidade. Esta intensa euforia pode durar vários minutos. Os efeitos sedativos sobre o SNC aparecem em seguida e causam confusão mental, diminuição da acuidade visual e sedação, acompanhados de sensação de estar com as extremidades pesadas. O viciado não se sente motivado a participar de atividades físicas; aparenta estar adormecido; porém, apenas os músculos de crânio e da face estão relaxados (costuma "abanar" a cabeça). Este período é seguido por episódios de sono superficial, com intensa incidência de sonhos. O usuário não sente ansiedade ou preocupação, e sim uma penetrante sensação de satisfação. Se colocados juntos, os períodos de euforia iniciais são seguidos por sedação e sonolência, e podem durar de três a cinco horas.

Características do Abuso

O desenvolvimento de tolerância é característica de todos os agonistas opioides. Independentemente de os opioides serem administrados de modo terapêutico ou autoadministrados, o uso repetitivo dessa substância leva à tolerância ou à redução de resposta do organismo a ponto de ser necessária a administração de dose maior da substância para que seja alcançado o efeito produzido anteriormente. A tolerância desenvolve-se de maneira mais rápida quando os opioides são administrados em doses elevadas e em curtos intervalos de tempo, ou durante constantes infusões dos mesmos; este fenômeno pode ser observado dias após o tratamento ter sido iniciado. A tolerância ou dessensibilização aos efeitos dos opioides é desenvolvida no nível celular e pode ser vista como resposta homeostática da célula à constante exposição a um agonista. Como o desenvolvimento da tolerância aos efeitos dos opioides é um fenômeno fisiológico, se torna inevitável em pacientes submetidos a repetidas administrações dessa substância. O desenvolvimento de tolerância não significa que o paciente se tornará usuário de opioides.

Pelo fato de a maioria das mortes por sobredosagem de opioide ser causada por depressão respiratória, o médico que prescreve a substância deve entender que a tolerância se desenvolve de maneira semelhante ao efeito depressor respiratório e aos efeitos analgésico e de euforia dos opioides. Este fato tem implicações importantes para os clínicos, que devem ser cautelosos com relação à administração de dez vezes a dose normal de morfina para o controle adequado da dor de um paciente que desenvolveu tolerância aos efeitos analgésicos da substância. Preocupado com as propriedades respiratório-depressoras ou viciantes da morfina, o clínico não pode oferecer o controle adequado da dor, mesmo que o paciente tenha desenvolvido algum nível semelhante de tolerância aos depressores respiratórios e à euforia causada pela morfina. Em razão desta diminuição do uso induzido na capacidade dos opioides para deprimir a respiração, pode desenvolver-se considerável tolerância aos seus efeitos letais. A tolerância aos seus efeitos respiratórios é rapidamente perdida durante a abstinência, podendo ocorrer a morte se um viciado voltar a receber a dose de manutenção anterior após esse período de abstinência ter sido completado.

Semelhante à tolerância, a dependência a opioides também é resultado de administrações repetidas do agonista e ocorre com todos os opioides. A dependência surge quando ocorre a adaptação celular, causada pela ocupação ininterrupta do agonista nos receptores opioides. As funções normais do indivíduo necessitam, então, da presença de substância opioide em seu receptor. Quando essa substância é removida do receptor durante o período de abstinência, ocorre intensa crise. A intensidade dessa crise de abstinência está relacionada com o nível de dependência. Do mesmo modo que a tolerância, a dependência desenvolve-se rapidamente e em maior escala quando os receptores de opioides estão constantemente ocupados. Não são observados sintomas externos de dependência até o usuário ser afastado do uso da substância.

Os sintomas de abstinência em dependente de opioide incluem rinorreia, lacrimejamento, vômito, transpiração, bocejos, diarreia, irritabilidade, inquietude, calafrios, piloereção, midríase, hiperventilação, taquicardia, hipertensão, tremores e movimentos musculares involuntários. Geralmente, o aparecimento e a gravidade dos sinais de abstinência dependem do tempo de ação do opioide consumido. Sinais de abstinência em indivíduo dependente de heroína aparecem aproximadamente seis horas após a última dose, intensificam-se nas seguintes 36 ou 72 horas e diminuem em cerca de uma semana. Por outro lado, a dependência de opioide de longa duração, como a metadona, resulta em leve, porém prolongada, síndrome de abstinência com início retardado. Pode-se também apressar a síndrome de abstinência em indivíduos dependentes retirando o opioide do receptor com um antagonista (naloxona), um agonista-antagonista (pentazocina) ou com um agonista parcial (buprenorfina). São raras as mortes causadas pela abstinência de opioides, porém quando ocorrem são ocasionadas por colapso cardiovascular por desidratação e desequilíbrio ácido-básico.

O desenvolvimento da dependência por opioides é uma resposta fisiológica observada em todos os indivíduos e isso não significa que eles se tornarão usuários dessa substância. Em pacientes que se tornaram dependentes, a dose pode ser diminuída em 50% todos os dias e, eventualmente, suprimida sem que ocorra apresentação de sinais de abstinência.

A dependência aos opioides é significativa, como exemplificado pelo elevado índice de recaídas entre os dependentes após sua retirada. A euforia, tranquilidade e os efeitos abdominais, descritos como orgásmicos, estimulam o seu uso exagerado. A rapidez com que os opioides penetram no SNC para causar seus efeitos psicoativos é correlacionada com sua capacidade em causar dependência. Os viciados em opioides preferem a pronta sensação oferecida pelo início rápido dos efeitos psicoativos produzidos caracteristicamente pela via IV aos efeitos mais lentos por outras vias de administração.

Eles preferem a heroína porque sua elevada lipossolubilidade garante penetração no cérebro e efeito intenso. Ao mesmo tempo, a metadona, administrada oralmente, para controlar dores crônicas, tem menor potencial para desenvolver dependência.

A dependência ocorre independentemente da tolerância e da dependência física e é resultado da dependência pela ânsia dos sentimentos produzidos pelos opioides. Essa ânsia pode ocorrer antes, ou na falta, do desenvolvimento da tolerância e dependência. O fato de o uso descontinuado dos opioides promover o início da crise de abstinência pode incentivar a continuação de seu uso. Em razão da curta duração da heroína, o dependente desta substância oscila entre sentimentos de euforia e alterações relacionadas com a abstinência e, assim, procura por esses fármacos. Esta procura é provada por pedidos, reclamações, exigências e outras ações com a finalidade de obter a substância que irá aliviar o desconforto causado pela abstinência desses fármacos. Um indivíduo pode tornar-se dependente dos efeitos fisiológicos dos opioides antes de desenvolver o medo da abstinência.

Os pacientes que necessitam de controle da dor não devem ser privados da medicação adequada por apresentarem evidência de tolerância ou exibirem sintomas de abstinência quando a medicação é descontinuada, já que estes sinais não indicam dependência. Além disso, um paciente que está recebendo opioides para controlar a dor não responde à substância da mesma maneira que o dependente. Pacientes que são capazes de autoadministrar os analgésicos usam a substância exclusivamente para reduzir a dor, não aumentam a dose com o tempo e interrompem o uso da substância assim que param de sentir dores.[24]

Toxicidade

Em caso de sobredosagem aguda de opioides, a tríade clássica de coma, depressão respiratória e pupilas contraídas é comum a todos os agonistas (exceto a meperidina, que pode dilatar as pupilas de indivíduos tolerantes). A hipoventilação leva à acentuada hipóxia e cianose, além de edema pulmonar agudo evidenciado por expectoração rósea espumosa que também pode ocorrer, principalmente durante a sobredosagem de heroína. Náusea e vômito podem ser intensos. Hipotensão, como resultado de isquemia cerebral, desenvolve-se gradualmente e pode levar, eventualmente, ao choque circulatório. Não ocorrem convulsões na maioria dos casos que envolvem opioides, apesar de terem ocorrido em crianças com sobredosagem de codeína, em dependentes de meperidina e em casos de envenenamento por propoxifeno.

O tratamento de escolha é a rápida administração IV de 0,4 mg de naloxona, repetida em intervalos de dois ou três minutos, se necessário. Expressiva melhora ocorre dentro de alguns minutos, com aumento da ventilação e dilatação das pupilas contraídas. O paciente deve ser monitorado de perto porque os efeitos dos antagonistas podem durar de uma a quatro horas. É necessário monitorar principalmente a sobredosagem de metadona, pois a depressão respiratória pode durar 48 horas. Se os sinais vitais voltarem ao normal, não se deve tentar despertar o paciente com uma dose adicional de naloxona, pois, se o paciente for viciado em opioides, grandes doses de antagonista podem causar crise de abstinência.

Os efeitos tóxicos do uso crônico são mínimos. Exceto a constipação, viciados com um suprimento estável de fármacos, indivíduos inscritos em programa de manutenção com metadona, ou pacientes que estejam recebendo opioides de longa duração para controle da dor têm poucas complicações se continuarem fazendo uso da substância. Muitos viciados compartilham agulhas e equipamentos não esterilizados, o que aumenta o risco de contraírem síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), hepatite, abcessos na pele, infecções profundas e endocardite.

Quando o suprimento da substância favorita de um viciado é comprometido, ele pode substituir esta substância por outra de conteúdo e potência desconhecidos, pensando em obter resultado semelhante. Muitos viciados gostam dos efeitos causados pela injeção IV dos agonistas-antagonistas pentazocina, assim como do anti-histamínico Lenamina (tripelenamina). O talco contido no comprimido de tripelenamina desmanchado já causou mortes por embolia pulmonar. A morte causada por sobredosagem pode ocorrer quando um dependente injeta uma substância mais pura do que aquela que costuma usar ou uma amostra contendo um opioide muito mais potente, como os vistos em "chinesa branca" nos anos 1980 e fentanila nos anos 1990. Efeitos tóxicos inesperados também ocorreram no final dos anos 1970 e no começo dos anos 1980, quando "químicos de banheira", tentando sintetizar opioides potentes, produziram um composto contaminado com 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), que causou sintomas parecidos com o Parkinson em diversos usuários jovens (Cap. 15). O abuso nas prescrições de analgésicos opioides resultou também em mortes inesperadas. No final dos anos 1990 e início dos anos 2000, mortes por sobredosagem ocorreram quando indivíduos esmagaram comprimidos da fórmula de venda controlada de oxicodona a fim de administrar o pó por via nasal ou IV.

A abstinência de opioides ou a desintoxicação de viciados em heroína ou de outros indivíduos dependentes de opioides podem ser conduzidos com metadona, pois há dependência cruzada entre essa substância e outros opioides.[36, 45] Pelo fato de a metadona e todos os outros analgésicos opioides atuarem em receptores opioides, a metadona pode substituir o opioide em uso abusivo sem precipitar as crises de abstinência. Substituindo um opioide de curta duração, como a heroína, por metadona de longa duração, o dependente é poupado dos indesejáveis efeitos da abstinência porque o receptor de opioide se mantém ocupado. Em semanas, os dependentes podem interromper o uso da metadona. Essa substância, por ter ação prolongada, produz demorada, porém tolerável, crise de abstinência.

A clonidina, α_2-adrenoceptor agonista, pode também ser usada sozinha, ou combinada com a metadona, para auxiliar na desintoxicação do indivíduo dependente de opioide. Muitos dos efeitos desagradáveis durante a abstinência de opioides, como náusea, vômito, transpiração, taquicaridia, cólicas e hipertensão são causados pela hiperatividade do sistema nervoso autônomo. A clonidina, por meio de sua ação nos α_2- adrenoceptores no cérebro, suprime as ações do sistema nervoso simpático, reduzindo o desconforto da abstinência de opioides.

Apesar de o controle da abstinência aguda de opioides ser fácil, as taxas de recidiva (ou seja, o número de dependentes que voltam a usar opioides) são bem elevadas. A terapia de manutenção com metadona pode ser usada também em tratamentos para dependência de opioides a longo prazo. A base farmacológica da manutenção com metadona depende de sua efetividade oral, ação de longa duração e o desenvolvimento de tolerância cruzada entre esse e todos os outros opioides, especialmente a heroína. A tolerância aos efeitos dos opioides ocorre no nível celular e desenvolve-se a qualquer opioide que atue nesse mesmo receptor.

O primeiro passo na terapia de manutenção é administrar uma dose oral de metadona que não irá sedar o paciente, mas sim prevenir sinais de abstinência. A terapia de manutenção acontece em clínicas regulamentadas pelo governo e é possível em razão da longa duração da metadona. Os pacientes trabalham normalmente e não têm a crise ansiedade que é associada a outras vias de administração da metadona. Se o paciente tiver recidivas, o desenvolvimento de tolerância cruzada entre a metadona e a heroína, ou outros agentes, resulta em bloqueio ou diminuição da euforia causada pela substância utilizada, removendo as propriedades da mesma. Apesar de o paciente agora ser dependente de metadona, a abstinência de um opioide de longa duração resulta em uma suave, porém prolongada crise de abstinência de início postergado. As doses de metadona são diminuídas gradativamente até o paciente não necessitar mais de opioide. O tratamento de manutenção com metadona tem efeito apenas quando os pacientes que desejam parar de usar opioides e se, durante o tempo de tratamento, o paciente superar a dependência psicológica aos opioides.

Em 2000, o Congresso americano aprovou a Lei do Tratamento do Vício de Fármacos (*Drug Addiction Treatment Act – DATA*), permitindo aos médicos prescrever substâncias narcóticas para o tratamento da dependência de opioides. A DATA ocasionou grande mudança de paradigmas que permitiu que o tratamento de vícios a opioides, como a heroína, ocorresse dentro de consultórios médicos, em vez de limitar este tratamento a clínicas altamente estigmatizadas e relacionadas com o governo. A buprenorfina, agente que passou a ser utilizado após a nova legislação,

é agonista parcial de efeito prolongado que atua nos mesmos receptores que a heroína e a morfina; ela alivia o desejo pelos opioides em indivíduos que possuem dependência leve ou moderada e produz menor depressão respiratória e sintomas de abstinência do que o agonista completo, a metadona.[21]

ABUSO DE SEDATIVOS HIPNÓTICOS

As substâncias do grupo de sedativos hipnóticos geralmente são ansiolíticas que agem no SNC e incluem sedativos hipnóticos e antidepressivos (Cap. 13). Substâncias sedativo-hipnóticas mais antigas, incluindo barbitúrico, glutetimida e a amplamente utilizada, que atualmente é proibida, a metaqualona, têm potencial de abuso substancial. A benzodiazepina e os outros fármacos relacionados são os sedativos hipnóticos e antidepressivos mais usados atualmente. Apesar de essas substâncias mais recentes terem maior potencial para causar dependência, elas são menos administradas de maneira abusiva do que os antigos agentes. As substâncias sedativo-hipnóticas podem ser facilmente adquiridas por meios ilícitos e com dependentes que estocam grandes quantidades delas, comprando-as com diversas receitas de médicos diferentes.

Efeitos Farmacológicos

Os sinais de intoxicação com sedativos hipnóticos e antidepressivos são semelhantes aos sintomas produzidos pelo álcool – sonolência, baixa coordenação motora, ataxia e má dicção. Lentidão, dificuldade de raciocínio, alterações de humor e irritabilidade também podem ser observadas. Os efeitos subjetivos incluem sensação de bem-estar, euforia e, às vezes, excitação. No dia seguinte, o viciado podem sentir nervosismo, ansiedade, tremores, dores de cabeça e insônia. A exata gama de efeitos depende da dose da substância, da rota e frequência de administração e das expectativas do usuário.

Características do Abuso

O nível de dependência às substâncias sedativo-hipnóticas depende da dose, da frequência da administração e da duração de seu uso. As substâncias sedativo-hipnóticas diferem quanto ao início e duração do efeito (estão disponíveis barbitúricos e benzodiazepínicos de efeitos curto e prolongado). A dependência, geralmente, ocorre quando há uso das substâncias de curta duração, como secobarbital, pentobarbital, oxazepam e lorazepam. É menos comum a dependência de agentes de longa duração como fenobarbital e clorodiazeóxido.[3, 22] É rara a dependência de sedativos hipnóticos de muito curta duração, que são administrados por via intravenosa, porque estas substâncias não podem ser consumidas de maneira suficientemente frequente para manter a concentração adequada no plasma.

Para os benzodiazepínicos com maior afinidade pelo receptor de subtipo BZ_2 benzodiazepínico (o alprazolam, por exemplo) parece haver maior potencial em causar dependência, do que aqueles com afinidade mais elevada pelo receptor BZ_1 benzodiazepínico.[30] A exposição inicial aos sedativos hipnóticos pode ocorrer quando a substância é prescrita para aliviar a ansiedade ou a insônia. A dose é aumentada lentamente e o usuário pode tornar-se preocupado com a obtenção e uso do fármaco. Os chamados fármacos do estupro, como o γ-hidroxibutirato, um metabólito do ácido γ-aminobutírico, e a prescrição de flunitrazepam (benzodiazepínico) também estão sujeitos ao uso indevido. As duas substâncias têm efeitos similares aos dos sedativos hipnóticos; porém, a rápida absorção oral, o rápido início de ação e a capacidade de causar amnésia anterógrada resultaram na utilização clandestina da substância como sedativos para facilitar o estupro de pessoas inconscientes.

Ao contrário dos opioides, os sedativos hipnóticos não induzem à dependência, a não ser que doses excessivas sejam administradas por longo período (no mínimo por um mês). O princípio e a gravidade de sua crise de abstinência também dependem, em parte, da dose e da duração de uso da substância. Os sintomas mínimos de abstinência são provocados pela interrupção abrupta da utilização diária de 400 a 500 mg de pentobarbital e secobarbital.[20] Com a administração crônica de doses maiores, sintomas de abstinência progressivamente mais graves podem ser antecipados, mesmo pela redução abrupta da dose utilizada à metade. Embora a ausência de doses diárias de 600 a 800 mg de secobarbital após um mês cause crise de abstinência menor, a ausência de doses diárias de 800 a 900 mg, durante dois ou mais meses, causa o aparecimento de mais sintomas de crise de abstinência. Outro determinante essencial do princípio, da gravidade e da duração da crise é a meia-vida da substância. Os fármacos que possuem meia-vida relativamente curta (de 8 a 30 horas) tendem a produzir intensos sintomas de abstinência, que surgem rapidamente. Substâncias com meia-vida mais longa (de 40 a 100 horas) produzem início mais demorado, porém os sintomas de abstinência são menos graves, mas de longa duração.

A crise de abstinência ocorrida após a interrupção dos sedativos hipnóticos assemelha-se à crise ocorrida por falta de álcool. Após um período geralmente assintomático (de 8 a 18 horas após a última dose), os indivíduos apresentam crescente ansiedade, insônia, agitação e confusão. Também podem ser observados anorexia, náuseas e vômitos, transpiração e enfraquecimento muscular. Podem ocorrer também fortes tremores nas faces e nas mãos; dilatação das pupilas e aumento na frequência respiratória, no ritmo cardíaco e sobre a pressão arterial. Também podem ser observadas hipotensão ortostática e síncope. Esses sintomas tornam-se mais sérios durante as primeiras 24 a 36 horas de abstinência da substância. No terceiro ou quarto dia, podem desenvolver-se sintomas de abstinência mais intensos, como delírio, alucinações, agitação, hipertermia, convulsões e sintomas não específicos de ansiedade. Também podem ocorrer sintomas persistentes (duram oito meses ou mais) relacionados com a abstinência de benzodiazepínico; como contrações musculares, parestesias, distúrbios visuais, confusão e despersonalização.[38] Relatos de xerostomia e dores nos maxilares e nos dentes têm significado odontológico particular.[8]

As fasciculações musculares e os reflexos profundos reforçados podem evoluir para crise completas (convulsões). Uma ou mais convulsões tônico-clônicas, com menos de três minutos de duração, podem ocorrer, com recuperação da consciência em cinco minutos. Em alguns casos, pode ocorrer o "estado epilético". O adormecimento postictal prolongado, típico das crises epilépticas, não é observado, mas a sensação de confusão pode persistir por uma ou duas horas. O indivíduo pode apresentar delírios desenvolvidos gradativamente de dois a quatro dias, sendo anunciados por um período de insônia. Os delírios são caracterizados por confusão, falta de orientação de tempo e lugar, pesadelos, vívidas alucinações visuais e auditivas. Ilusões paranoicas acompanhadas com extremo medo e agitação também podem surgir, principalmente à noite ("terrores noturnos"). Os sintomas desaparecem espontaneamente após longo período de sono. Essa psicose decorrente de abstinência pode ser causada pelos repetidos movimentos rápidos dos olhos durante o sono, que, sendo suprimido durante o período de intoxicação, invade o estado de vigília. Durante a fase de delírio a temperatura do corpo se eleva. Acentuada e contínua hipertermia é um risco à vida que, se não tratada imediatamente, pode (juntamente com a agitação) levar à exaustão fatal e ao colapso cardiovascular.

Após a crise de abstinência aguda, a recuperação gradual ocorre em aproximadamente oito dias, porém uma fraqueza residual pode ser observada durante seis a 12 semanas. A interrupção abrupta de doses elevadas de sedativos hipnóticos pode antecipar uma séria crise de abstinência, com riscos à vida, que possui significativas taxas de mortalidade. Os sintomas causados pela abstinência dos sedativos hipnóticos podem ser mais graves do que os causados pela falta de opioides.

A tolerância desenvolvida a sedativos hipnóticos, ou tolerância cruzada parcial, também ocorre entre vários fármacos desta classe. A tolerância geralmente é total com relação a doses de barbitúricos de curta duração de até 500 mg/dia, mas doses maiores que 800 mg/dia estão associadas a sinais de intoxicação. O início da tolerância a benzodiazepínico em humanos ocorre vagarosamente e se inicia entre o terceiro e o quinto dias, alcançando tolerância máxima entre o sétimo e o décimo dias.[38] Os mecanismos de tolerância a essa substância não são muito claros. A tolerância a grandes doses de barbitúricos de curta duração é muito associada à indução de enzimas hepáticas que resulta na maior eliminação

de barbitúrico. Essa tolerância metabólica desempenha papel menos importante do que os benzodiazepínicos, para os quais a tolerância celular, uma diminuição da capacidade de resposta das vias neuronais no SNC, parece ter maior importância.

Toxicidade

A ingestão de grandes doses de substâncias sedativo-hipnóticas pode representar risco à vida. A deterioração progressiva da respiração e da pressão sanguínea podem levar ao coma. A vítima apresenta hipóxia, cianose, choque, hipotermia e anúria. Nesses casos, o óbito se dá pela anoxia cerebral causada por falha respiratória. A terapia é de fundamental importância e consiste em oxigênio administrado pela respiração artificial e fluidos e/ou agentes pressores para manter a circulação. Para os barbitúricos, diuréticos osmóticos com bicarbonato de sódio também são usados para alcalinizar a urina e antecipar a eliminação da substância. O flumazenil, antagonista de receptor benzodiazepínico, tem sido utilizado especificamente para bloquear os efeitos tóxicos no tratamento da sobredosagem aguda de benzodiazepínico.

A abstinência, quando ocorre o abuso crônico de substâncias sedativo-hipnóticas, é associada à ânsia pela substância, náuseas e cólicas abominais, taquicardia, palpitações e convulsões generalizadas. Crises de pânico e desorientação podem ocorrer e caminhar para psicoses paranoicas, seguidas de agressão, delírios e alucinações visuais.[8, 38] Um número significativo de óbitos ocorre por coma e depressão respiratória. O tratamento se dá por meio da substituição do fármaco por um sedativo hipnótico de ação prolongada, como, por exemplo, o fenobarbital, seguido de pequena redução diária na dose de manutenção.[26] Convulsões são caso de emergência médica e devem ser tratadas imediatamente com a administração de diazepam, pentobarbital ou carbamazepina. A interrupção de substâncias sedativo-hipnóticas deve ser realizada em ambiente hospitalar, tendo em vista que podem surgir complicações que causam risco de morte.

Outras Substâncias Sedativo-hipnóticas

Outras substâncias sedativo-hipnóticas podem ser classificadas de acordo com a estrutura química em derivados de aldeído (hidrato de cloral, paraldeído), carbamatos de 1,2-propanediol (meprobamato) e heterocíclicos (glutetimida, metiprilona, metaqualona). Todas as substâncias desse grupo possuem padrões de intoxicação, tolerância, dependência e vício semelhantes aos padrões de barbitúricos e benzodiazepínicos. Todas essas substâncias também apresentam certo nível de tolerância cruzada e podem suprimir os sintomas de abstinência de outros depressores do SNC.

USO EXCESSIVO DE ANFETAMINAS, COCAÍNA E OUTROS ESTIMULANTES PSICOMOTORES

Os estimulantes psicomotores incluem análogos da feniletilamina (*d*-anfetamina, e metanfetamina), grupo de derivados da anfetamina, no qual o nitrogênio da amina terminal é parte de um grupo heterocíclico (metilfenidato, fendimetrazina) ou um grupo dietilado (dietilpropiona) e cocaína. As estruturas químicas de algumas dessas substâncias estão representadas na Figura 51-1. As anfetaminas e o metilfenidato são utilizados para o tratamento de narcolepsia e déficit de atenção/hiperatividade; fendimetrazina e dietilpropina são anoréxicos. Essas substâncias podem ser compradas nas ruas ou em farmácias sob prescrição médica. A cocaína é a substância mais utilizada desta classe. A estrutura química da cocaína está representada na Figura 51-2. Estimativas mostram que 3 milhões de norte-americanos usam várias formas de cocaína em grandes quantidades. Geralmente, os efeitos do uso e padrões associados com os fármacos deste grupo são bastante semelhantes.

Anfetamina e Substâncias Relacionadas

Efeitos farmacológicos

Doses orais únicas de anfetamina e substâncias relacionadas produzem insônia, fadiga e tempos de reação reduzidos, e melhora das atividades psicomotoras, especialmente em indivíduos privados do sono. Maiores sentimentos de bem-estar, alegria moderada,

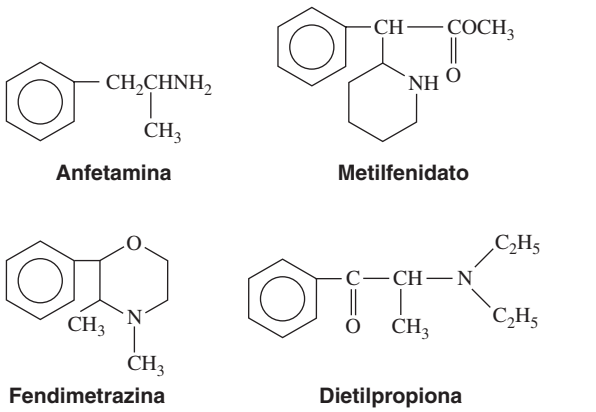


FIGURA **51-1** Fórmulas estruturais da anfetamina e de substâncias estimulantes relacionadas.

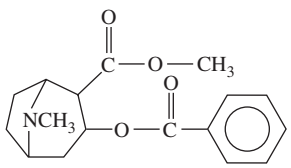


FIGURA **51-2** Fórmula estrutural da cocaína.

e euforia também são comuns. O julgamento pode estar comprometido e pode ocorrer comportamento irracional. Estes fármacos podem causar sinais de aumento da atividade dos nervos periféricos adrenérgicos, como o aumento da pressão sanguínea, taquicardia, midríase, transpiração e constipação. Esses efeitos são, provavelmente, resultados da liberação de norepinefrina dos neurônios centrais e periféricos ou do bloqueio da captação neuronal de norepinefrina nesses locais. Doses elevadas de estimulantes do SNC administradas oralmente induzem a sentimentos de inteligência, habilidade, agressividade e podem causar raiva paranoica, diarreia violenta e vômito.

Características do abuso

Os padrões da administração oral são, em geral, intermitentes e envolvem doses mais baixas que causam efeitos mais sutis. Anfetaminas de uso oral têm sido utilizadas de maneira excessiva por alunos que desejam estudar durante a madrugada e por caminhoneiros, sempre com o intuito de manter o usuário acordado por longo período. Os usuários também administram a anfetamina via intranasal, via intravenosa e em forma de fumo. A administração intravenosa da metanfetamina resulta em agradável aceleração descrita como sentimento de expansão, faiscamento e vibração, ou como um total orgasmo do corpo. Com a administração IV de anfetaminas, o usuário torna-se mais suscetível a ficar dependente do uso repetitivo do que se administrasse a substância por via oral. O efeito eufórico da metanfetamina IV é longo, por isso essa substância pode ser injetada a cada três horas para que o efeito seja mantido.

A forma padrão do cloridrato de metanfetamina pode ser convertida à sua fórmula base livre, resultando em uma substância conhecida como "gelo" ou "manivela", que pode ser administrada na forma de cigarros envolvidos pelo fármaco. O ato de inalar a metanfetamina em sua forma mais simples tornou-se a forma mais popular de uso dessa substância nos últimos anos. Por ser a forma mais aceita de administração, o fácil acesso aos cigarros tem sido apontado como causa do aumento da dependência nos últimos anos. O início dos efeitos e a intensidade da euforia causada pelo fumo do "gelo" são considerados tão fortes quanto os efeitos causados pela administração intravenosa da metanfetamina. As duas substâncias são ministradas de dois a cinco dias e, durante esse

período, o usuário não dorme ou come. Esse período é chamado de "corrida" ou "farra". O estágio seguinte é chamado de "drástico", durante o qual o usuário dorme de 24 a 48 horas. Esse estágio costuma ser, seguido por fome, depressão, agitação e inquietação.

O nível de vício e o potencial de uso excessivo são elevados para todas as substâncias desse grupo. Os indivíduos dependentes dessas substâncias têm grande compulsão pela procura desses fármacos. A tolerância evidente aos efeitos estimulantes da anfetamina é desenvolvida rapidamente. Apesar de a dose terapêutica da anfetamina ser de 10 a 25 mg, usuários podem chegar a injetar até 2 g por dia. Os mecanismos de tolerância são desconhecidos, mas atribuídos ao esgotamento dos abastecimentos centrais de catocolaminas, sendo substituídos por p-hidroxinorefedrina, um metabólito da anfetamina que pode atuar como falso neurotransmissor nos nervos adrenérgicos.

A dependência à anfetamina não pode ser facilmente provada por ser difícil de diferenciar os sintomas de abstinência das respostas do corpo ao sono prolongado e à falta de comida e ao aumento de atividades físicas praticadas. Abstinência da substância após uma corrida pode causar sono prolongado seguido de ávida fome, fadiga, apatia e depressão. Esse conjunto de sintomas retrata a dependência evidente. Em humanos, a depressão associada à abstinência de anfetamina está correlacionada com a redução de 3-metoxi-4-hidroxifenilglicol no SNC, um metabólito da norepinefrina, o que significa que as catecolaminas do SNC estão esgotadas. Essa descoberta permite que um mecanismo neuroquímico explique a depressão causada pela abstinência do fármaco.

Toxicidade

A sobredosagem abruptamente aguda, embora incomum, é caracterizada pela estimulação cardiovascular e do SNC. Comas e convulsões ocorrem e podem evoluir para quadro convulsivo. As convulsões podem ser controladas com diazepam ministrado via intravenosa. Arritmias cardíacas e hipertensão, ocasionalmente causando hemorragia subaracnoidea ou hematomas cerebrais, podem levar ao colapso cardiovascular. Outros sintomas também observados são o aumento das atividades autônomas, incluindo hipertermia e pupilas dilatadas.

O usuário crônico de anfetamina costuma apresentar ansiedade, acatisia, temperamento lábil, dores de cabeça e cólicas. Além disso, o viciado apresenta, em geral, sinais de fadiga mental e física, pouca higiene pessoal e contração muscular facial (fasciculações). São de grande interesse para os odontologistas os dentes desgastados e a língua ferida, que resultam dos contínuos movimentos orais. O abuso contínuo causa estereotipia, psicose e violência premeditada. O comportamento abusivo estereotipado é caracterizado por prazerosa curiosidade e fascinação por detalhes. Atividades compulsivas e repetitivas, como limpar a casa, que já está impecável, ou desmontar e montar objetos mecânicos, podem ser sintomas nesse estágio. O abuso crônico pode causar psicose paranoica induzida pelo fármaco que se assemelha à paranoia esquizofrênica. A psicose pode desenvolver-se em um a cinco dias após o início da administração da substância e, em geral, dura entre seis e sete dias. Os sintomas mais comuns são delírio de perseguição; alucinações auditivas, táteis e, especialmente, visuais, além de hiperatividade. Também são sintomas frequentes a ansiedade, agitação, agressividade e depressão. Paranoia, alucinações e reações de terror causam hostilidade e dificuldade para controlar a agressividade. Viciados em anfetamina apresentam grande incidência de atos de violência não previsíveis, infundados e bizarros e comportamento ofensivo e até homicida.

Após a descontinuação do uso da anfetamina, a sensação de confusão, delírios e perda de memória podem continuar por várias semanas ou meses. O tratamento da intoxicação baseia-se em acelerar a eliminação dessa substância do organismo. A acidificação da urina causada pelo cloreto de amônio aumenta o nível de eliminação da anfetamina pela urina e causa a rápida redução dos sintomas psicóticos.[5]

Cocaína

As folhas de coca, que contém até 1,8% de alcaloide puro, são a fonte primária da cocaína. Por muitos anos, os índios dos Andes mascavam as folhas da coca misturadas com uma substância alcalina para obter os efeitos da cocaína. Apesar da elevada concentração sanguínea que é atingida, de 95 ng/mL, ocorre sutil euforia nos índios que mascavam as folhas. As folhas de coca são utilizadas para produzir a pasta de cocaína (30% a 90% de cocaína), que é convertida em hidrocloreto de cocaína puro, principalmente na América do Sul. Muitas amostras de cocaína utilizadas nas ruas, aparentemente, contêm adulterantes, como a anfetamina, o manitol e a lidocaína. O anestésico local, a procaína, tem algumas características em comum com a cocaína e pode causar euforia. O pó da procaína geralmente é usado para alterar a cocaína e, misturado com manitol ou lactose, é vendido como cocaína.

Efeitos farmacológicos

A cocaína é um anestésico local que produz efeitos adrenérgicos pelo bloqueio da captura neuronal de norepinefrina. As respostas farmacológicas à cocaína são, em sua maioria, cardiovasculares e são semelhantes às causadas pela anfetamina. A cocaína promove taquicardia, de acordo com a dose ministrada, e aumenta a pressão sanguínea, principalmente a sistólica. O início de ação é de dois a cinco minutos, se a substância for administrada via intravenosa, e de aproximadamente 30 minutos, se administrada via intranasal. Nos dois casos, as respostas cardiovasculares duram aproximadamente 30 minutos. Em doses IV de 32 mg, a cocaína provoca midríase moderada e hiperglicemia, mas não afeta os resultados do eletrocardiograma, o ritmo respiratório ou a temperatura corporal.[47]

Como fármaco recreativo, a cocaína causa euforia e sinais de estimulação do SNC em todos os usuários. Os efeitos subjetivos da cocaína incluem exaltação, excitação e estado de alerta. Tagarelice e companheirismo facilitam a interação em grupo. Fome e fadiga são suprimidas. O usuário tem a sensação subjetiva de aumento da agilidade mental. Pode ser verdade, com relação à anfetamina, que o desempenho possa estar aumentado nos usuários que ficaram privados do sono, porém não nos indivíduos descansados. A cocaína pode atrasar a ejaculação e isso, combinado com a conscientização sensorial e o humor aumentado, ativa o desempenho sexual. O intenso orgasmo causado pela cocaína, administrada por via intravenosa, substitui o coito. Essa agradável sensação é causada por doses de aproximadamente 100 mg, 25 mg e 10 mg de cocaína administradas via oral, intranasal e intravenosa, respectivamente.[47]

Efeitos subjetivos negativos ocorrem em 3% dos casos nos primeiros estágios de intoxicação por abuso, porém, ocorrem em 82% dos casos totais de abuso de cocaína. Os efeitos eufóricos causados pela substância são seguidos de inquietação, irritabilidade e agitação psicomotora. Podem ocorrer também hiperexcitação e paranoia. O uso excessivo crônico de doses elevadas de cocaína pode resultar em extravagante comportamento sexual, como, por exemplo, maratonas de promiscuidade. Os homens podem ter a libido reduzida e dificuldade para manter a ereção ou ejacular. As mulheres ficam incapazes de atingir o orgasmo.[14]

Características do abuso

Apesar de a ingestão de cocaína ter efeitos estimulantes, esta substância raramente é administrada por via oral. A administração via intranasal é mais comum entre os usuários desse fármaco. O hidrocloreto de cocaína costuma ser inalado em uma "fileira" de pó que contém de 20 a 30 mg da substância. Essa quantidade atinge o efeito máximo em 15 a 20 minutos e a sensação dura no mínimo uma hora. A vasoconstrição da mucosa nasal e a paralisia da membrana ciliar impedem a absorção completa e certa quantidade mensurável de cocaína permanece na mucosa nasal por três horas após seu uso. A administração intranasal da cocaína em solução produz efeito em cinco a 15 minutos e perdura por duas a quatro horas. O efeito de euforia da cocaína é menos intenso quando a substância é administrada por via intranasal, se comparado à via intravenosa ou ao fumo da substância.

Os usuários preferem a cocaína por via intravenosa, e não via intramuscular ou subcutânea, porque vasoconstrições locais podem atrasar o início do efeito da substância. A injeção IV causa intensa aceleração orgásmica em aproximadamente um minuto e essa sensação dura de 30 a 40 minutos. Viciados aplicam média de 16 mg de cocaína por injeção em cada sessão recreativa. O uso

intravenoso da cocaína também é realizado em conjunto com a heroína. A mistura, chamada de "speedball", é usada para atenuar o estímulo excessivo causado por grandes doses de cocaína.

Para usar a cocaína como fumo necessita-se que o hidrocloreto do fármaco seja convertido à sua forma mais simples. O sal, quando aquecido, decompõe-se antes que a temperatura de vaporização seja alcançada. A forma básica livre volatiliza-se em temperatura de aproximadamente 90° C e não é destruída pelo calor. Os fumantes podem desenvolver suas próprias formas básicas livres da cocaína se dissolverem o sal em uma substância alcalina e extrairem o alcaloide com um solvente, como o éter. Desde a metade da década de 1980, a forma básica livre tem-se tornado mais disponível, como o chamado "crack", uma forma básica livre derretida no interior de bolas cristalinas que podem ser inaladas. O "crack" pode ser inalado em cigarros ou cachimbos. Por causa do tempo de circulação entre o cérebro e o pulmão ser de apenas oito segundos, e a rota de inalação passar pelo fígado, os efeitos do fumo da forma básica livre da cocaína são tão rápidos e intensos quanto os da administração IV e permanecem aproximadamente por 20 minutos. Usuários fumam em média 100 mg a cada cigarro, aumentando para 250 mg com o rápido desenvolvimento da tolerância. Esse ato de inalar pode ser repetido a cada cinco minutos, com a ingestão de 1,5 g por dia por viciados compulsivos. O fumo da forma básica livre tornou-se o método mais popular de administração da substância e, assim como na anfetamina, a forma básica livre da cocaína contribuiu significativamente para aumentar o índice de viciados.

Administrada por via intranasal, como fármaco recreativo em baixa dose, a cocaína causa vício moderado. O uso de doses elevadas inaladas ou administradas via IV causa comportamento compulsivo, caracterizado por perda de controle sobre o uso do fármaco e incapacidade para interromper o uso, mesmo depois de muitas tentativas. A cocaína tem uma propriedade que leva à vontade de autoadministrar a substância, como ocorre com outras substâncias viciantes. Essa propriedade reforçante pode causar a ativação do sistema de recompensa dopaminérgico do SNC, que tem seus corpos celulares localizados no tegmento ventral e se projetam para o núcleo *acumbens*. A cocaína aumenta a atividade dopaminérgica neste local por bloquear a absorção de dopamina pelas terminações nervosas. Esse sistema de recompensa endógeno normalmente é ativado pela resposta a imperativos psicológicos, como a fome, a sede e os movimentos sexuais. A cocaína estimula diretamente esse circuito de recompensa, dominando a motivação por necessidades psicológicas essenciais. Ratos que foram submetidos à administração intravenosa da substância preferiram a cocaína à comida e morreram de fome em algumas semanas.

A tolerância significativa não se desenvolve com o uso ocasional da cocaína em função da pequena meia-vida da substância. Por outro lado, o uso frequente que concentra constantes quantidades de cocaína no corpo não causa tolerância. Observa-se elevada tolerância a efeitos subjetivos e cardiovasculares uma hora depois de repetidas administrações via IV dessa substância. A dependência ocorre primeiramente em usuários compulsivos, que administram doses muito elevadas de cocaína. O uso crônico da substância pode desenvolver diminuição do nível de dopamina no SNC, resultando em sintomas adversos durante o período de abstinência. A retirada da substância resulta em depressão, disforia, dessocialização, ânsia pelo fármaco, alterações de apetite, tremores e dores musculares. Esses fenômenos podem ser graves o suficiente para impedir os usuários de desistirem da fármaco, mesmo que ocorra o delírio se a administração continuar. O diazepam, por via oral, tem sido um eficiente tratamento para a ansiedade da abstinência; a psicoterapia ou o uso cauteloso de antidepressivos tricíclicos são recomendados em casos de depressão prolongada.

Toxicidade

Complicações médicas causadas pelo abuso da cocaína quase sempre envolvem o SNC e o sistema cardiovascular.[14] Os sintomas do SNC incluem psicose tóxica, semelhante à causada pela anfetamina, que sempre se desenvolve em usuários crônicos de doses elevadas de cocaína. A síndrome é caracterizada por intensa ansiedade, incapacidade para concentrar-se, comportamento compulsivo estereotipado, delírios paranoicos e perda violenta de controle dos impulsos. Podem ocorrer alucinações, que costumam ser táteis, com a sensação de que insetos estão penetrando sob a pele ou que cobras estão rastejando por todo o corpo. Tais crises psicóticas aparecem em 10% dos usuários compulsivos intoxicados. Depressão aguda, com pensamentos suicidas, também pode ocorrer. Alterações de personalidade mais duradouras incluem tendência à paranoia, com características de depressão, limiar de frustração reduzido, dificuldades em controlar os impulsos e desajuste social.

Complicações cardiovasculares causadas pela cocaína incluem arritmias cardíacas, taquicardia ventricular e sinusal, fibrilação ventricular e parada cardíaca definitiva. O infarto agudo do miocárdio é ocorrência usual entre os viciados portadores de coronariopatias preexistentes, em razão do aumento da pressão sanguínea sistólica, da frequência cardíaca e do consumo excessivo de oxigênio pelo miocárdio que ocorre com o uso da cocaína.[25] Aumentos abruptos na pressão arterial, que correm dentro de minutos após a administração intranasal da cocaína, resultaram em hemorragia subaracnoidea, especialmente em indivíduos com aneurisma dos vasos cerebrais. Foi relatado um caso de ruptura fatal da aorta em um indivíduo com hipertensão crônica preexistente que havia inalado a forma básica livre da cocaína. Efeitos cardíacos graves podem ocorrer mesmo com a administração intranasal recreativa da cocaína em indivíduos que não apresentam predisposição para doenças cardíacas.[29]

Relatou-se a hepatotoxicidade, com achados clínicos de concentrações elevadas de transaminases séricas e icterícia, em usuários crônicos de cocaína. Esses danos ao fígado podem ocorrer em indivíduos com deficiência de colinesterase plasmática, nos quais o metabolismo da cocaína é desviado por meio de percursos oxidativos hepáticos, resultando na produção de superóxidos citolíticos.[34] Observou-se taxa significativamente maior de abortos espontâneos em grávidas. Crianças geradas por usuárias de cocaína podem apresentar tremores em razão da capacidade da cocaína de atravessar a barreira placentária. O uso intranasal frequente leva à rinite e rinorreia crônicas, atrofia da mucosa nasal, perda do sentido olfativo, necrose e perfuração do septo nasal. Como resultado da isquemia crônica, essas mudanças devem chamar a atenção do médico para a presença do uso de cocaína por via intranasal. Bruxismo e alterações das articulações temporomandibulares são mais frequentes em usuários de cocaína.

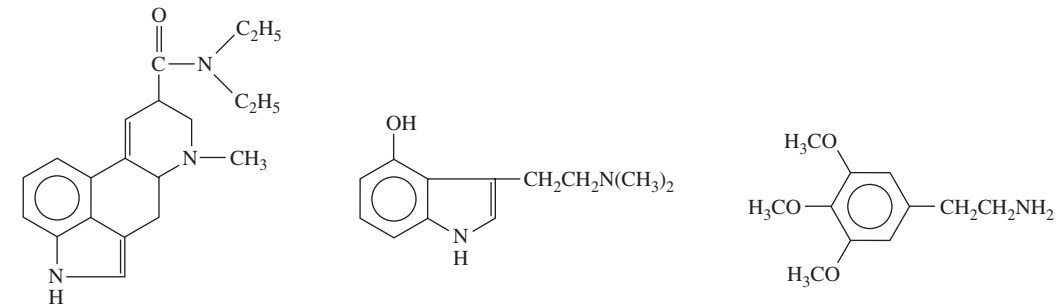
O óbito causado pela sobredosagem de cocaína costuma ser acompanhado de convulsões generalizadas, parada respiratória ou arritmia cardíaca. O óbito ocorre na administração da cocaína por qualquer via e pode ser tão rápido que a ajuda chega quase sempre tarde demais. Em razão do metabolismo da cocaína ocorrer pelas esterases plasmáticas, indivíduos com baixa atividade colinégica correm o risco de morrer quando do uso de cocaína.[14] O tratamento para a sobredosagem de cocaína é sintomático. A estimulação do SNC pode ser tratada com diazepam, por via IV; arritmias podem ser tratadas com lidocaína, também por via IV, e a depressão respiratória pode ser tratada com oxigênio e ventilação com pressão positiva.

ABUSO DE ALUCINÓGENOS

Os *alucinógenos* são fármacos que alteram a percepção, o humor e o pensamento sem modificar a consciência ou orientação. Essas substâncias também são chamadas de *psicotomiméticos* por seus efeitos imitarem psicoses ou *psicodélicas* por serem usadas por algumas pessoas para induzi-las a experiências místicas. Afirma-se que esses fármacos promovem sensação de autoconhecimento aos usuários e os levam a ver para a vida de novos modos e ter também nova compreensão de relações pessoais.

Alucinógenos Psicodélicos

Os alucinógenos psicodélicos podem ser divididos em diferentes grupos químicos. As estruturas químicas de alguns alucinógenos psicodélicos estão representadas na Figura 51-3. O LSD, derivado do ácido lisérgico, é um elemento químico semissintético que não existe na natureza. O LSD é um alucinógeno amplamente utilizado e se tornou o padrão ao qual outras substâncias alucinógenas



Dietilamida do ácido lisérgico **Psilocina** **Mescalina**

FIGURA **51-3** Fórmulas estruturais de substâncias alucinógenas.

são comparadas. As substâncias derivadas da triptamina incluem o composto sintético dimetiltriptamina e seus derivados, psilocina e a forma natural fosforilada da psilocina, a psilocibina. A terceira classe de alucinógenos inclui análogos da anfetamina, como o MDMA e a mescalina. A mescalina e a psilocibina produzem efeitos que são quase iguais aos produzidos pelo LSD. O MDMA tem efeitos estimulantes semelhantes aos da anfetamina e outros efeitos psicodélicos parecidos com os provocados pelo LSD. Por possuir propriedades estimulantes e psicodélicas mínimas, o MDMA tornou-se popular em clubes ou boates, nos quais pode aumentar a experiência da luz e do som e permitir que os usuários dancem por período mais longo. Sob essas condições de esforço físico prolongado, o MDMA pode causar níveis perigosos de desidratação e hipertermia.

Efeitos farmacológicos

Sintomas associados ao uso do LSD ocorrem sequencialmente, com o surgimento de sintomas somáticos no início, seguidos por alterações da percepção e do humor e depois por fenômenos psíquicos ou psicodélicos.[50] Certa sensação de tensões internas ocorre em meia-hora após a ingestão de LSD; essa sensação é acompanhada por sintomas somáticos de baixas estimulações simpáticas e alterações motoras. O indivíduo sente-se tonto, fraco, vagamente entorpecido e nauseado. A midríase acentuada é acompanhada por aumento da pressão arterial e taquicardia, tremores, hiperreflexia e, quando ministradas em doses elevadas, ataxia. Esses efeitos somáticos são rapidamente substituídos por efeitos perceptuais e psíquicos, que surgem após 45 minutos da administração da substância. Alguns indivíduos apresentam euforia, exaltação, serenidade ou êxtase, enquanto em outros a tensão inicial pode progredir para ansiedade e depressão, evocando uma reação de pânico. Reação de fúria paranoica pode ocorrer ocasionalmente, apesar de a maioria das pessoas apresentar tendência a permanecer passivas, quietas e afastadas.

Características do abuso

Os efeitos subjetivos do LSD dependem da composição psicológica do indivíduo, das influências que o rodeiam e da dose administrada. Distorção da percepção é o sintoma mais específico causado pelo LSD, e não afeta a visão. As cores geralmente parecem brilhantes e vívidas, e os objetos parecem distorcidos, ondeando e flutuando. Objetos fixos parecem alternar-se entre perto e longe; detalhes simples de superfície parecem alto-relevo e imagens ilusórias coloridas são vistas como rápidos filmes, mesmo com os olhos fechados. Alucinações visuais francas são raras, mas ilusões visuais são comuns, como quando uma sujeira na parede é confundida com um rosto. Também ocorrem distorções de imagens corpóreas, aumento da percepção auditiva e, em casos mais raros, alteração de outros sentidos. A noção de tempo é distorcida; diz-se que é como se o tempo parasse ou voltasse. Sinestesias são comuns, músicas podem ser "vistas" e cores podem ser "ouvidas".

As alterações na percepção são frequentemente seguidas pela "viagem" psicodélica. O usuário pode sentir despersonalização e a separação entre ele e o ambiente que o cerca. Também ocorre sensação de profundo conhecimento, revelação e consciência expandida. A perda do eu é considerada uma "viagem boa" pelos que abusam desses fármacos psicodélicos, porém leva à perda de controle, ao medo de autodesintegração e tentativas de autodestruição. O indivíduo permanece orientado e alerta durante a experiência e costuma relembrar todos os eventos ocorridos durante a "viagem", mesmo meses depois.

Em geral, o uso desses fármacos não está associado com a dependência e não foram informadas crises de abstinência. Mesmo que o vício se desenvolva de modo completo, é sutil e raro. Não é comum a tolerância ao efeitos do LSD, mas tem ocorrido, e também é vista tolerância cruzada entre usuários de várias substâncias alucinógenas. Com o uso repetido, a tolerância ao LSD desenvolve-se em uma semana, mas dura apenas alguns dias após a sua descontinuidade de uso.

Toxicidade

A dose de LSD que seria letal aos adultos está estimada em 2 mg por quilo, apesar de nenhuma morte causada por LSD ter sido relatada. Reações psicológicas adversas aos alucinógenos são comuns.[51] Reações de pânico ou "viagens ruins" são relativamente frequentes e estão relacionadas com a sobredosagem da substância. Frequentemente, companheirismo e reafirmação, ou "o falar baixo", são suficientes para controlar essa reação. Se não for suficiente, outro tratamento inclui sedação com diazepam oral. Grave depressão ou reações psicóticas também podem ocorrer. A ingestão de 50 mg resulta em hiperatividade, psicose, amnésia, sangramento do trato intestinal superior e coma.

Aproximadamente um em cada 20 usuários apresenta recaída com alucinações visuais e auditivas ("flashbacks"), nas quais os episódios de alterações visuais assemelham-se a experiências anteriores com o LSD durante o período de abstinência.[2] Essa alucinação é agora denominada *transtorno perceptual persistente por alucinógenos*.[4] Esse transtorno pode ocorrer meses após a última "viagem" e perdurar por alguns minutos até algumas horas. Acredita-se que é causado por mudança permanente induzida pelos fármacos no sistema visual. Essa alteração é tratada da mesma maneira que as reações de pânico. Além disso, estados psicóticos prolongados podem ser causados pelo uso do LSD, necessitando serem tratados por longo período de internação e administração de substâncias antipsicóticas.[41]

Alucinógenos Delirantes

A fenciclidina, derivado da cetamina, também chamada de PCP ou "pó dos anjos", é uma substância sintética que produz estado único caracterizado por delírio, alucinações, insônia e agitação. A PCP também produz o que é chamado de "estado dissociativo", porque dissocia a mente do corpo, sem causar perda da consciência. A substância foi testada em 1958 como anestésico em humanos, mas a ideia foi subsequentemente abandonada por causa da disforia pós-anestésica e da presença de alucinações. Derivados do PCP, como o tienil e os análogos N-tienil, também estão disponíveis para compra pela rua. A estrutura química do PCP é representada na Figura 51-4.

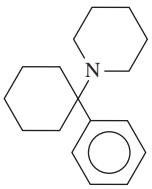


FIGURA **51-4** Fórmula estrutural da fenciclidina.

Efeitos farmacológicos

Para produzir esses efeitos, o PCP liga-se aos receptores no SNC, que são associados ao ácido N-metil-D-aspartato (NMDA), que é um tipo de glutamato. Os receptores NMDA medeiam alguns dos efeitos excitatórios relacionados com o aminoácido glutamato no SNC. O sítio de ligação do PCP está dentro do complexo NMDA ligado ao canal de Ca^{++}, onde o PCP atua como antagonista não competitivo no receptor NMDA e inibe alguns efeitos do glutamato no SNC. Receptores que se ligam com ao PCP foram identificados no SNC, nas regiões do sistema límbico e do córtex frontal, áreas envolvidas com a memória, com as emoções e com o comportamento. O PCP também pode causar liberação de dopamina e inibir a captura da dopamina pelos nervos dopaminérgicos. Essa inibição aumenta e prolonga os efeitos de estimulação do nervo dopaminérgico.

Com doses menores, os usuários que abusam do PCP geralmente permanecem alertas e orientados, porém mostram sinais de euforia, agitação ou comportamento bizarro. Eles se tornam facilmente irritáveis ou mudos e enrigecidos, com olhar desconfiado e exibem comportamento violento. O estado dissociativo, associado a efeitos emocionais controlados pelo sistema límbico, pode provocar feitos de força sobre-humana, causando danos a ele e a outras pessoas. Comportamento inapropriado, como passear desnudo pela rua, pode ocorrer.[51] Desapego, desorientação, letargia e coma também podem ocorrer, porém são mais comuns em casos de doses mais elevadas.

Características de abuso

Geralmente, a via de administração do PCP é inalatória, na qual a fármaco é misturado ao tabaco ou à maconha. Na ponta do cigarro, o PCP é convertido em 1-fenil-1-cicloexano (PC), que é inativo. Quando se fuma um cigarro de PCP, aproximadamente 40% da dose é recebida como PCP pelo fumante e 30% como PC. Alguns usuários aspiram o pó de PCP, ou ingerem a mistura com bebidas alcoólicas ou na forma de comprimido. Pequena porcentagem dos usuários injeta a substância. A concentração de PCP na urina e no soro não é relacionada com o estado de intoxicação. O PCP desaparece da urina entre duas e quatro horas após administração única (principalmente por causa de seu sequestro pelo tecido adiposo), porém pode ser detectado na urina de usuários crônicos por 30 dias.[13,49]

A maioria dos casos de uso de PCP é intermitente e não crônica. Alguns usuários desenvolvem dependência ao fármaco, apesar de isso ser menos comum do que nos casos das substâncias discutidas anteriormente. Não foi identificada nenhuma evidência clara de dependência ao PCP, porém foram relatados sintomas de abstinência, como depressão, irritabilidade, confusão e alterações do sono acompanhados por intensa necessidade do fármaco.

Toxicidade

Sintomas de intoxicação aguda surgem de 15 a 30 minutos após a ingestão. Causam anagelsia acentuada, tremores, salivação, broncospasmo, retenção urinária, hipertensão, taquicardia e hiperpirexia. Observa-se nistagmo em aproximadamente dois terços dos casos de intoxicação. Trejeitos, distonias localizadas e tremores podem evoluir para convulsões ou estado epilético quando administradas doses superiores a 70 mg, que também podem produzir coma profundo e prolongado, com a perda dos reflexos protetores, que pode durar uma semana ou mais. Os óbitos foram atribuídos a hemorragias intracranianas, estado epilético e parada respiratória. Também pode ocorrer hipertermia que pode ser letal, às vezes em conjunto com necrose hepática. Em geral, indivíduos que estejam sob o efeito do PCP agem violentamente e alguns acidentes, como afogamento, foram registrados em muitos casos. O tratamento intensivo baseia-se em acidificar a urina para acelerar a eliminação renal do PCP. O diazepam administrado via IV é usado para controlar crises convulsivas e o estado de agitação ou excitação excessiva causados pela substância. Episódios psicóticos prolongados podem necessitar de tratamento com medicamentos antipsicóticos.

ABUSO DE MACONHA

A maconha provém das flores e folhas do cânhamo, *Cannabis sativa*, e é um dos fármacos mais usados nos Estados Unidos. Um canabinoide, conhecido como Δ-9-tetra-hidrocanabinol (THC) (Fig. 51-5) parece ser o principal ingrediente psicoativo. As preparações de maconha variam muito com relação à concentração de THC, dependendo da variedade e da parte da planta utilizada, além do ambiente no qual ela foi cultivada. As fibras do caule de qualquer variedade de cânhamo não contêm agentes psicoativos,[46] e o tipo de cânhamo do qual as fibras do caule são comercializadas para produzir cordas, fios, cabos e roupas é livre de substâncias psicoativas por ser criada em condições que favorecem a alta produção de fibra e baixa taxa de THC. Por outro lado, exemplares mais potentes da maconha são feitos de folhas mais jovens e mais altas de cânhamo que podem conter aproximadamente 5% de THC por medida. Outro componente da planta *C. sativa* que costuma ser usada em abuso é um extrato chamado *haxixe*. Ao contrário da maconha, que é composta de plantas, o haxixe é um extrato que contém somente a resina rica em THC que é secretada pelo cânhamo. O haxixe é mais potente que a maconha e pode conter 12% de THC por medida. A maconha e o haxixe são frequentemente inalados em cigarros ou cachimbos.

Efeitos Farmacológicos

As primeiras teorias sobre o mecanismo de ação do THC para promover efeitos sobre o SNC sugeriam que interagia com o componente lipídico das membranas neuronais, alterando sua permeabilidade a íons fundamentais. Com a identificação[16] e clonagem[40] de um receptor canabinoide e a descoberta de que um derivado do ácido aracdônico, a anandamida, pode ser o ligante endógeno para o receptor canabinoide,[17] atualmente concorda-se que o THC atua acoplado estereoespecificamente com a proteína G, um receptor transmembrana-ambrangente. Apesar disso, o papel fisiológico do receptor canabinoide e de seu ligante putativo permanece indefinido, e esses receptores estão localizados no cerebelo, no hipocampo e nos gânglios da base.[23]

A intoxicação por maconha é especial e causa alterações do humor, motivação e percepção que são semelhantes a alguns efeitos causados por anfetamina, LSD, álcool, sedativos hipnóticos e opioides. Alguns minutos após inalar a maconha, o usuário sente euforia, vontade incontrolável de rir, despersonalização, dificuldade em situar-se no tempo e no espaço e visão aguçada. Algumas alucinações visuais podem ocorrer, particularmente com os olhos fechados. Como no caso do LSD, o usuário tem a consciência de que se tratam de alucinações causadas pelo uso do fármaco. Mais tarde, o usuário apresenta sensações de bem-estar, relaxamento e tranquilidade, que podem durar de duas a três horas. O usuário passa, a seguir, por diminuição da visão, dificuldade para pensar e concentrar-se, além de perda de memória recente. Todos esses efeitos são considerados desejáveis pelo usuário e descritos como

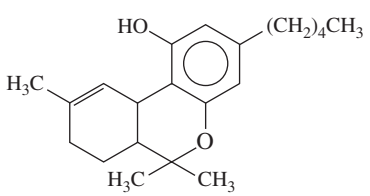


FIGURA **51-5** Fórmula estrutural do Δ-9-tetra-hidrocanabinol.

"prazerosos". Muitos afirmam que as sensações de intoxicação, devaneio e sedação podem ser suprimidas voluntariamente de maneira mais fácil que os efeitos equivalentes causados pelo álcool. A propriedade sedativo-hipnótica da maconha facilita o início do sono e se assemelha aos efeitos causados por depressores do SNC. Essa propriedade da maconha está claro contraste com os efeitos do LSD e de outros alucinógenos. Apesar de usualmente haver concordância quando ocorre diminuição no desempenho psicomotor relacionado com a dose administrada, muitos usuários não apresentam alterações em seu desempenho; possivelmente, por esse motivo, não ocorra relação precisa entre as concentrações de THC no sangue e a habilidade dirigir para automóveis. [27]

Os efeitos psicológicos decorrentes do fumo de maconha ocorrem após alguns minutos, atingindo pico em 20 minutos e diminuem progressivamente em duas a três horas.[11] O uso moderado da maconha causa vermelhidão nos olhos em associação à intensa euforia, seguida por sonolência.[18,27,42] Efeitos autonômicos da maconha incluem xerostomia, taquicardia, redução da resistência periférica e, quando administrada em doses elevadas, hipertensão ortostática.[42] Esses efeitos podem ser perigosos em indivíduos com isquemia cardíaca ou insuficiência cardíaca.[27] A maconha não interfere na frequência respiratória, concentração de glicose no sangue ou no diâmetro das pupilas; [42]apesar de reduzir a pressão intraocular.

Estudos sobre o potencial do uso terapêutico do dronabinol, nome não registrado do THC, comprovam sua eficácia no tratamento de algumas condições. A administração oral do dronabinol foi aprovada como antimético em pacientes com câncer que estejam fazendo quimioterapia e como estimulador do apetite em pacientes com perda de peso resultante da anorexia relacionada com a AIDS. Fumar maconha pode também ter efeitos benéficos no tratamento da perda de peso dos pacientes com AIDS. Apesar de o fumo da maconha ser mais vantajoso para pacientes com AIDS do que a administração oral de dronabinol, a anorexia causada pela doença continua indeterminada. O THC é utilizado em pacientes com glaucoma para reduzir a pressão intraocular, porém suas propriedades psicoativas fazem com que seja menos recomendável que outras formas de terapia para esta patologia.

Características do Abuso

Em humanos, o desenvolvimento da tolerância à maconha é mais expressivo entre usuários crônicos de doses elevadas, e é caracterizado pelo aumento na dose administrada com o decorrer do tempo. Apesar de o uso crônico da maconha ter longo passado histórico, ainda é contraditória a maneira como a dependência desse fármaco ocorre em humanos. Quando afastados do fármaco abruptamente, usuários crônicos apresentaram alterações do sono, perda de apetite, náuseas e vômito.[42] Não foi comprovado que essas alterações da função normal são atenuadas pela readministração de maconha e isso é necessário para provar que a constante exposição à maconha leva à dependência. Apesar de ser difícil determinar a magnitude da dependência à maconha, esse fármaco tem, sem dúvidas, potencial viciante porque é a substância ilegal mais usada nos Estados Unidos. Talvez a falta de conhecimento do abuso potencial de maconha esteja relacionado com o fato de poucos indivíduos procurarem tratamento para a cura dessa dependência, além do pouco conhecimento de o uso intenso e frequente deste fármaco ter mostrado poucos casos de relatos de intoxicação grave.

Toxicidade

Apesar de existirem poucos relatos de efeitos adversos causados pelo uso intenso de maconha, a reação adversa mais frequente em novos usuários é a profunda crise de pânico não psicótica, caracterizada por ansiedade e medo de perder a consciência. Muitos usuários idosos inexperientes interpretam a taquicardia induzida pelo THC e associada aos efeitos psicológicos causados por essa substância como evidência de que estariam morrendo. Essas duas circunstâncias podem ser mais bem tratadas com ato de reafirmação autoritária ou com agentes ansiolíticos da classe dos benzodiazepínicos. Doses bastante elevadas de THC podem resultar em delírio tóxico autolimitado, paranoia aguda e episódios psicóticos.

O uso crônico da maconha parece não causar alterações funcionais no SNC; mas fumantes frequentes tendem a apresentar bronquite crônica, obstrução das vias respiratórias, dentição pobre e metaplasia celular escamosa (semelhante aos fumantes de tabaco). A contaminação da maconha por *Aspergillus*[33] ou pelo herbicida paraquat pode causar graves danos pulmonares aos fumantes. O uso crônico e intensivo de 5 a 18 cigarros de maconha por semana reduz a concentração de testosterona e pode causar oligospermia em homens.[35] Outros estudos sobre exposições menores à maconha não confirmaram esses dados apesar de apresentarem evidências de que caractrísticas sexuais secundárias podem ser suprimidas pelo uso da maconha por jovens.[27] Ocorrem efeitos teratogênicos do THC em animais; não existem relatos desses efeitos em humanos pelo uso da maconha. Há rumores de que o uso da maconha ocasiona uma síndrome amotivacional, que é descrita como um certo estado em usuários jovens que se distanciam das atividades sociais e demonstram pouco interesse pela escola, pelo trabalho ou por outras atividades direcionadas a um determinado objetivo. Estudos laboratoriais e análises de referências culturais dos fumantes de maconha, em países onde a maconha é legalizada, não apontam deterioração psicossocial de usuários de THC.[39] Outras pesquisas apontam que o estilo de vida e os propósitos de um usuário de qualquer tipo de substância ilícita pode explicar melhor a síndrome amotivacional.

ABUSO DE INALANTES

O interesse recente nos efeitos de alteração de consciência causados por inalantes começou com a descoberta dos anestésicos, como éter, clorofórmio e óxido nitroso, no começo do século XIX. Atualmente, a relação também inclui o halotano e outros compostos halogenados. O uso de anestésicos gerais é discutido no Capítulo 18. Apesar de o óxido nitroso, o halotano e outros anestésicos voláteis estarem disponíveis apenas para médicos ou profissionais da área de saúde, o óxido nitroso também pode ser encontrado em lojas de produtos para restaurante como um propulsor para fazer creme batido e embalado em pequenas latas chamadas "cremes batidos". Apesar de o éter e o clorofórmio não serem mais utilizados como anestésicos, estão disponíveis em lojas de artigos médicos.

Além dos anestésicos, outras três classes principais de inalantes são amplamente usadas. A primeira é a classe dos solventes voláteis, que inclui a cola, o tíner para pintura, produtos de limpeza, desengordurantes e gasolina. Os efeitos depressivos generalizados no SNC causados por esses solventes são mediados por ingredientes como tricloroetileno, benzina, tolueno, naftaleno, hexano, heptano e acetona. Essa classe de inalantes é muito usada por causa da sua fácil acessibilidade.

A segunda classe de inalantes inclui propelentes aerossóis como metanol, etanol e isopropanol, usados em tintas em *sprays* de cozinha. O triclorofluormetano e outros fluorcarbonos, usados como refrigeração, também podem ser empregados em larga escala, como abuso. Os álcoois são menos recompensadores que outros solventes voláteis e o etanol tende a ser mais administrado por via oral.

A terceira classe inclui nitritos orgânicos, como amila, butila e nitrito de isobutila. O nitrito de amila é usado como vasodilatador no tratamento da angina (discutido no Cap. 26) e é conservado em ampolas de vidro cobertas com malha que foram desenhadas para serem amassadas entre os dedos, permitindo que ocorra a inalação dos vapores a fim de aliviar as dores causadas pela angina. As ampolas de nitrito de amila são conhecidas como "explosivas" pelo som emitido quando são quebradas. O nitrito de amila e o de isobutila são considerados potenciadores sexuais, o que faz com que sejam mais usados. Apesar de o nitrito de amila ser vendido apenas sob prescrição médica, o de isobutil é utilizado como desodorizante e pode ser adquirido em lojas que vendam substâncias com os nomes variados ("Locker Room", "Doctor Bananas" e "Rush", nos EUA).

Efeitos Farmacológicos

Com exceção dos nitritos orgânicos, todos os inalantes usados em excesso apresentam efeitos depressores sobre o SNC, semelhantes

aos dos anestésicos gerais voláteis. Doses baixas desses agentes causam, primeiramente, sinais de estímulo, seguidos por depressão, perda de consciência e, quando administrados em doses elevadas, até o óbito. Os efeitos desses compostos – euforia, distorções de percepção, ataxia, desequilíbrio e fala enrolada – ocorrem segundos após a inalação e duram de 5 a 45 minutos. Durante ou após o uso, podem ocorrer efeitos adversos, como tosse, vômito, rinite, fotofobia, irritação nos olhos, zumbido, náusea e espirros. A ação vasodilatadora dos nitritos orgânicos é imediata e produz sensação de calor e delírio, que é habitualmente chamada de "devaneio ou explosão da cabeça". Este sintoma tem curta duração e é considerado desejável; porém, pode resultar em perda de consciência, como hipotensão postural se o fármaco for inalado enquanto o usuário estiver em pé. Ocorrem frequentemente dores de cabeça causadas pela vasodilatação cerebral.

Características do Abuso

A euforia, a desinibição e a sensação de embriaguez são consideradas características que reforçam os depressores inalatórios do SNC; os usuários administram essas substâncias repetitivamente, causando dependência. Poucos estudos controlados foram feitos sobre o desenvolvimento da tolerância a solventes, aerossóis e nitritos. Continua a existir considerável interesse em descobrir se existe a tolerância cruzada entre solventes, aerossóis, etanol, barbitúricos e benzodiazepínicos, em razão de essas substâncias terem diversos efeitos farmacológicos em comum. Existe alguma evidência de que sinais de abstinência ocorrem em usuários quando o uso de inalantes é interrompido, sugerindo que a dependência não é parte da experiência desses viciados.

Toxicidade

É difícil atribuir os efeitos tóxicos de um inalante usado em grande quantidade a um agente individual porque os efeitos tóxicos dos solventes inalantes e aerossóis podem ser causados por mais de uma substância, e porque os solventes, geralmente, contêm diversos compostos voláteis, ou podem estar contaminados por metais pesados, como chumbo e cádmio. Os maiores riscos à saúde associados ao uso exagerado de gases e líquidos voláteis anestésicos são a morte repentina por asfixia, parada respiratória ou arritmia cardiopulmonar. Hidrocarbonetos halogenados, como o tricloretileno, são mais propensos a causar arritimia.

O abuso repetitivo de agentes inalatórios pode levar a efeitos tóxicos causados por exposição crônica. Os solventes industriais são conhecidos por causar danos ao fígado e aos rins, neuropatias sensoriais e motoras, depressão da medula óssea e doenças pulmonares. Os efeitos tóxicos do clorofórmio sobre os rins e fígado são tão conhecidos que essa substância não é usada como anestésico há décadas e foi retirada dos produtos disponíveis no mercado. A exposição contínua ao óxido nitroso pode causar anemia megaloblástica, meteglobinemia e, raramente, neuropatia periférica. Em ambientes industriais, onde a crônica exposição ao óxido nitroso ocorre, foram constatados casos de metemoglobinemia, apesar de rara em usuários desses compostos.

USO EXCESSIVO DE POLIFÁRMACOS

Os problemas do uso excessivo de substâncias geralmente são ocasionados pela prática de combinar a administração de duas ou mais substâncias, ou administrá-las em sequência. Usuários de polifármacos podem procurar os efeitos aditivos ou potenciados (p. ex., o uso simultâneo de álcool e outro sedativo), ou a modulação ou cessação dos efeitos (p. ex., o uso sequencial de anfetaminas e barbitúricos). Aproximadamente 20% dos alcoólatras crônicos utilizam outros fármacos, principalmente barbitúricos, ansiolíticos e maconha. Usuários primários de doses elevadas de maconha costumam usar anfetamina ou agentes psicodélicos, enquanto viciados em heroína tendem mais a utilizar anfetaminas, cocaína, alucinógenos e barbitúricos. A maioria dos pacientes em processo de recuperação de metadona é aparentemente usuário de polifármacos.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Alguns sinais podem chamar a atenção do dentista para o uso parenteral excessivo de substâncias. Lesões cutâneas podem ser resultado de administração crônica hipodérmica de substâncias de abuso. Essas lesões incluem complicações sépticas, como abscessos subcutâneos, celulites e tromboflebite, e complicações cutâneas crônicas, incluindo sinais na pele e lesões infeccionadas, que tendem a estar mais nas regiões da coxa, antecubital e deltoide. Sinais na pele são resultado de múltiplas injeções frequentes que produzem a inflamação dos tecidos. Tipicamente são lesões eritematosas lineares ou bifurcadas que ficam endurecidas e hiperpigmentadas. Outro sinal que deve alertar os médicos para o problema de vício em fármacos é a presença de doença febril, por diminuição de defesas. Essa descoberta geralmente reflete a bacteremia em pequena escala causada pela injeção de abuso de fármacos.

Para reconhecer se um paciente está utilizando fármacos de abuso, o dentista não pode depender apenas de suas habilidades para isso, como identificar um tipo de personalidade particular, reconhecer lesões cutâneas (que podem estar escondidas sob a roupa) ou diagnosticar moléstias febris. O dentista deve contar com perguntas cuidadosas e minunciosas feitas ao paciente e com o habilidoso uso de questionário histórico médico bem desenvolvido. A dependência de fármacos é assunto de considerável importância para os dentistas porque eles são, ocasionalmente, alvo involuntário ou vítimas da necessidade que os usuários de fármacos têm de assegurar o fornecimento desses fármacos. Também, o abuso de fármacos entre profissionais tem um longo histórico; muitas anomalias médicas e dentais estão associadas ao uso de fármacos e podem ocorrer interações entre as substâncias que os dentistas geralmente prescrevem e aquelas em que o paciente é viciado.

Dentistas como Alvo dos Usuários de Substâncias

Inevitavelmente, usuários de fármacos, por meio de fingimento e subterfúgios, tentam obter substâncias dos dentistas. O dentista deve prestar atenção a pacientes que reclamam de dor de pulpite ou abcesso, e aos que se recusam a passar por intervenções endodônticas e cirúrgicas. Um usuário de opioide pode alegar ser alérgico à codeína ou pentazocina, na tentativa de obter fármacos mais potentes, como meperidina, morfina ou hidrocodona.[1] Como defesa aos usuários de fármacos, o dentista nunca deve deixar o paciente saber onde os fármacos são guardados; não deixar blocos de prescrições em lugares onde possam ser pegos e devem evitar o uso de prescrições já escritas.

Abuso de Fármacos entre Dentistas

Os dentistas não estão imunes ao risco do vício aos fármacos. Assim como os médicos, eles correm maior perigo para desenvolver a dependência a substâncias do que a população geral, em razão do fácil acesso a analgésicos opioides e substâncias sedativo-hipnóticas. O vício a opioides entre médicos é bem maior do que no restante da população. Uma susbtância que costuma ser usada por dentistas e outros profissionais da saúde é o óxido nítrico inalatório. Há evidências que mostram que os efeitos prazerosos causados pela inalação do óxido nítrico podem levar alguns indivíduos à necessidade intensa pela substância.[9] O abuso potencial do óxido nítroso, associado à sua fácil disponibilidade, contribui para seu uso, com relativa frequência, pelos dentistas.

Complicações Médicas e Odontológicas Causadas pelo Abuso de Fármacos

A complicação médica mais comum e séria em pacientes usuários de fármacos são AIDS, endocardite e hepatite. Usuários de fármacos administrados por via intravenosa correm o risco de contrair AIDS. Compartilhar agulhas para injeções IV espalha o vírus da doença. Os usuários de substâncias IV são responsáveis por um número significativo de casos de AIDS entre heterossexuais.

A endocardite bacteriana em usuários de fármacos normalmente é causada pelo *Staphylococcus aureus*, que parece derivar do aumento de patógenos endógenos no viciado, tanto por equipamentos contaminados, quanto por substâncias contaminadas. Nos pacientes usuários de fármacos, a doença geralmente atinge a

válvula tricúspide, o que não é comum em não usuários. Endocardite do *Pseudomonas*, apesar de menos comum, envolve inicialmente a válvula tricúspide e causa morte em 50% dos casos, em média. A *Candida albicans* infecta as válvulas do lado esquerdo e é menos fatal. A candidíase pode disseminar-se pela pele, pelos olhos, pelos ossos ou pelas juntas.

A hepatite virótica é, geralmente, constatada entre usuários de fármacos e é provavelmente transmitida por agulhas contaminadas. A doença geralmente é mais leve, porém, indivíduos que apresentam sinais anteriores de tempo de protrombina elevado, febre, elevada contagem de leucócitos ou encefalopatia, mostram pior prognóstico. Em 50% a 80% dos casos, a infecção grave resulta em doença hepática crônica.

Suspeita-se que as substâncias opioides causem baixa no sistema imunológico por interagir com receptores opioides sobre os lifócitos T e os leucócitos. Outras substâncias que causam o abuso também foram assinaladas, tanto por diminuir, quanto por aumentar a atividade do sistema imunológico. Não se sabe se o desenvolvimento das doenças infecciosas em usuários de fármacos é causada por efeito direto dessas substâncias no sistema imunológico.

Complicações odontológicas causadas especificamente pelo abuso de fármacos incluem cáries grandes e alteração periodontal que progride rapidamente, provavelmente resultante de deficiências nutricionais e falta de higiene pessoal. A xerostonia com um grande índice de cáries foi observada em usuários de opioides, anfetaminas, substâncias sedativo-hipnóticas e maconha. Outros estudos apontam que o uso de opioides e maconha não parece reduzir a quantidade de secreção salivar.[19,48] A automutilação ocorreu entre usuários de fármacos; os dentes podem ser deliberadamente danificados como tentativa de obter fármacos. Indivíduos que usam cocaína e anfetamina há muito tempo podem desenvolver tiques faciais e bruxismo, que resultam em língua machucada e dentes desgastados.[12] Esses indivíduos também podem esfregar insistentemente a língua por dentro do lábio inferior, causando úlceras nos tecidos desgastados.[12]

Interações Farmacológicas no Abuso de Fármacos

As interações entre fármacos em usuários não são raras, mas dependem da substância que está sendo administrada.[15] Barbitúricos e outras substâncias sedativo-hipnóticas induzem a atividade da enzima hepática citocromo P450. Assim, os usuários podem ser resistentes aos efeitos terapêuticos dos corticosteroides, anticoagulantes orais e muitos depressores do SNC, porque o metabolismo desses grupos é acelerado por essa indução enzimática. Indivíduos que abusam de opioides geralmente monstram tolerância a outros analgésicos opioides. O dentista deve ter cuidado ao usar pentazocina nesses pacientes porque esse e outros agonistas-antagonistas podem causar grave crise de abstinência em dependentes de opioide. A maconha pode intensificar a depressão do SNC produzida por barbitúricos, anestesias gerais e outras substâncias depressoras do SNC. Os efeitos simpatomiméticos causados pela cocaína, anfetamina e maconha podem ser aumentados pelas substâncias utilizadas na prática odontológica. A administração de anestesias locais que contenham epinefrina ou fios dentais para uso gengival misturados com a epinefrina podem piorar a taquicardia e as elevações na pressão sanguínea causadas por essas substâncias.

Controle da Dor e Viciados em Fármacos

Viciados em fármacos podem ser mais ansiosos e temerosos com relação aos procedimentos odontológicos e podem ter menor tolerância que pacientes que não abusam de fármacos. Para diminuir esses medos, os que abusam podem usar suas substâncias favoritas antes das consultas com o dentista. Se o dentista perceber que o paciente está sob efeito de algum fármaco, a consulta deve ser remarcada e o paciente deve ser aconselhado a não usar qualquer fármaco antes da próxima consulta. Relatos de tolerância a sedativos e anestesias locais foram identificados principalmente em usuários de substâncias parenterais. Esses pacientes podem precisar de quantidades maiores dessas substâncias para o tratamento odontológico sem dor. Doses mais elevadas de sedativos e anestésicos locais trazem o risco de aumentar os efeitos adversos provocados por essas substâncias.

O tratamento da dor e da ansiedade em pacientes em reabilitação ou já reabilitados representa um importante problema para os dentistas.[9] Mesmo que o paciente tenha feito uso de álcool ou outras substâncias no passado, o tratamento odontológico apropriado requer avaliação pré-operatória com relação à atitude do paciente quanto ao tratamento com fármacos. Muitos desses indivíduos evitam fármacos que alterem o humor e tais vontades devem ser respeitadas. Como regra, é melhor nunca administrar uma substância da qual o paciente já foi dependente. Em casos em que a ansiedade é predominantemente somática (p. ex., taquicardia, insuficiência respiratória e tremores), o propanolol oral pode ser valioso. O controle intraoperatório da dor pode ser sanado com anestesia local, mas exposição a sistemática à epinefrina deve ser evitada em pacientes que estão sendo tratados com inibidores de absorção, como a desipramina, para a depressão pós-dependência. Dores pós-operatórias podem ser adequadamente controladas com anti-inflamatórios não esteroides.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbott L: Don't be deceived by a drug addict. *Am Med Assoc News* 19:1-4, 1976.
2. Abraham HD, Aldridge AM: Adverse consequences of lysergic acid diethylamide. *Addiction* 88:1327-1330, 1993.
3. American Psychiatric Association: Benzodiazepine dependence, toxicity and abuse. A Task Force Report of the American Psychiatric Association, Washington, DC, 1990, American Psychiatric Association.
4. American Psychiatric Association: Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-IV), ed 4, Washington, DC, 1994, American Psychiatric Association.
5. Anggard E, Sjoquist B, Fryo B, et al: Amphetamine metabolism in amphetamine psychosis. *Clin Pharmacol Ther* 14:870-880, 1973.
6. Annual emergency room data, Washington, DC, 1991, Drug Abuse Warning Network (DAWN), National Institute on Drug Abuse, Department of Health and Human Services, US Government Printing Office.
7. Anthony JC, Warner LA, Kessler KC: Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and the inhalants: basic findings from the national comorbidity survey. *Exp Clin Psychopharmacol* 2:244-268, 1994.
8. Ashton H: Benzodiazepine withdrawal: an unfinished story. *BMJ* 288:1135-1140, 1984.
9. Aston R: Treating pain and anxiety in the reformed substance abuser. *J Mich Dent Assoc* 69:279-280, 1987.
10. Brill H: The treatment of drug dependence: a brief history. In National Commission on Marihuana and Drug Abuse: *Drug use in America: problem in perspective*, vol 4, Washington, DC, 1973, US Government Printing Office.
11. Cone EJ, Johnson RE: Contact highs and urinary cannabinoid excretion after passive exposure to marijuana smoke. *Clin Pharmacol Ther* 40:247-256, 1986.
12. Connell PH: Clinical manifestations and treatment of amphetamine type of dependence. *JAMA* 196:718-723, 1966.
13. Cook CE, Perez-Reyes M, Jeffcoat AR, et al: Phencyclidine disposition in humans after small doses of radiolabeled drug. *Fed Proc* 42:2566-2569, 1983.
14. Cregler LL, Mark H: Medical complications of cocaine abuse. *N Engl J Med* 315:1495-1500, 1986.
15. Davis JM, Sekerke HJ, Janowsky DS: Drug interactions involving the drugs of abuse. In National Commission on Marihuana and Drug Abuse: *Drug use in America: problem in perspective*, vol 4, Washington DC, 1973, US Government Printing Office.
16. Devane WA, Dysarz FA, Johnson MR, et al: Determination and characterization of a cannabinoid receptor in rat brain. *Mol Pharmacol* 34:605-613, 1988.
17. Devane WA, Hanus L, Breuer A, et al: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 258:1946-1949, 1992.
18. Dewey WL: Cannabinoid pharmacology. *Pharmacol Rev* 38:151-178, 1986.
19. DiCugno F, Perec CJ, Tocci AA: Salivary secretion and dental caries experience in drug addicts. *Arch Oral Biol* 26:363-367, 1981.
20. Fraser HF, Wikler A, Essig CF, et al: Degree of physical dependence induced by secobarbital or pentobarbital. *JAMA* 166:126-129, 1958.
21. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, et al: Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med* 349:949-958, 2003.

22. Griffiths RR, Wolf B: Relative abuse liability of different benzodiazepines in drug abusers. *J Clin Psychopharmacol* 10:237-243, 1990.
23. Herkenham M, Lynn AB, Little MD, et al: Cannabinoid receptor localization in brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 87:1932-1936, 1990.
24. Hill HF, Chapman CR, Kornell JA, et al: Self-administration of morphine in bone marrow transplant patients reduces drug requirement. *Pain* 40:121-129, 1990.
25. Hollander JE: The management of cocaine-associated myocardial ischemia. *N Engl J Med* 333:1267-1272, 1995.
26. Hollister LE: Dependence on benzodiazepines. In Szara SI, Ludford JP, editors: *Benzodiazepines: a review of research results, 1980*, NIDA Research Monograph No. 33, Rockville, MD, 1980, US Department of Health and Human Services.
27. Hollister LE: Health aspects of cannabis. *Pharmacol Rev* 38:1-20, 1986.
28. Isbell H, Chrusciel TL: Dependence liability of "non-narcotic" drugs. *Bull WHO* 43(Suppl):1-111, 1970.
29. Isner JM, Estes NA, Thompson PD, et al: Acute cardiac events temporally related to cocaine abuse. *N Engl J Med* 315:1438-1443, 1986.
30. Jaffe JH, Ciraulo DA, Nies A, et al: Abuse potential of halazepam and of diazepam in patients recently treated for acute alcohol withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 34:623-630, 1983.
31. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG: Monitoring the future. National results on adolescent drug use: overview of key findings, NIH Publication No. 02-5105, Washington, DC, 2002, US Government Printing Office.
32. Johnston LD, O'Malley PM, Bachman JG, et al: Monitoring the future. National results on adolescent drug use: overview of key findings, 2007, NIH Publication No. 08-6418, Bethesda, MD, 2008, National Institute on Drug Abuse.
33. Kagen SI: *Aspergillus*: an inhalable contaminant of marihuana. *N Engl J Med* 304:483-484, 1981.
34. Kloss MW, Rosen GM, Rauckman EJ: Cocaine-mediated hepatotoxicity: a critical review. *Biochem Pharmacol* 33:169-173, 1984.
35. Kolodny RC, Masters WH, Kolodner RM, et al: Depression of plasma testosterone levels after chronic intensive marijuana use. *N Engl J Med* 290:872-874, 1974.
36. Kreek MJ: Rationale for maintenance pharmacotherapy of opiate dependence. In O'Brien CP, Jaffe J, editors: *Addictive states*, New York, 1992, Raven Press.
37. Larson SL, Eyerman J, Foster MS, et al: Worker substance use and workplace policies and programs, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies, Publication No. SMA 07-4273, Analytic Series A-29, Rockville, MD, 2007, National Institute on Drug Abuse, Department of Health and Human Services.
38. Mackinnon GL, Parker WA: Benzodiazepine withdrawal syndrome: a literature review and evaluation. *Am J Drug Alcohol Abuse* 9:19-33, 1982.
39. Marihuana: a signal of misunderstanding, Washington, DC, 1972, National Commission on Marihuana and Drug Abuse, US Government Printing Office.
40. Matsuda LA, Lolait SJ, Brownstein MJ, et al: Structure of a cannabinoid receptor and functional expression of the cloned cDNA, *Nature* 346:561-564, 1990.
41. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, et al: Are the "addiction-related" problems of substance abusers really related? *J Nerv Ment Dis* 169:232-239, 1981.
42. Meyer RE: Behavioral pharmacology of marihuana. In Lipton MA, DiMascio A, Killam KF, editors: *Psychopharmacology: a generation of progress*, New York, 1978, Raven Press.
43. National household survey on drug abuse, Rockville, MD, 1993, National Institute on Drug Abuse, Department of Health and Human Services, US Government Printing Office.
44. National survey on drug use and health: 2006 national findings, NSDUH Series H-32, Publication No. SMA 07, Rockville, MD, 2007, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies, National Institute on Drug Abuse, Department of Health and Human Services.
45. O'Brien CP, Childress AR, McLellan AT, et al: Classical conditioning in drug-dependent humans. *Ann N Y Acad Sci* 654:400-415, 1992.
46. Paris M, Nahas GG: Botany: the unstabilized species. In Nahas GG, editor: *Marihuana in science and medicine*, New York, 1984, Raven Press.
47. Resnick RB, Kestenbaum RS, Schwartz LK: Acute systemic effects of cocaine in man: a controlled study by intranasal and intravenous routes. *Science* 195:696-698, 1977.
48. Scheutz F: Saliva secretion rate in a group of drug addicts. *Scand J Dent Res* 91:496-498, 1983.
49. Simpson GM, Khajawall AM, Alatorre E, et al: Urinary phencyclidine excretion in chronic abusers. *J Toxicol Clin Toxicol* 19:1051-1059, 1982.
50. Snyder SH: Hallucinogens. In National Commission on Marihuana and Drug Abuse: *Drug use in America: problem in perspective*, vol 1, Washington, DC, 1973, US Government Printing Office.
51. Strassman RJ: Adverse reactions to psychedelic drugs: a review of the literature. *J Nerv Ment Dis* 172:577-595, 1984.

BIBLIOGRAFIA

Abbott A, editor: Drugs of abuse, *Trends Pharmacol Sci* 13(special issue): 169-219, 1992.

Acute reactions to drugs of abuse, *Med Lett Drug Ther* 44:21-24, 2002.

Aston R: Drug abuse: its relationship to dental practice, *Dent Clin North Am* 28:595-610, 1984.

Clouet DH, editor: *Phencyclidine: an update*, NIDA Research Monograph No. 64, Rockville, MD, 1986, US Department of Health and Human Services.

Gawin FH, Ellinwood EH Jr: Cocaine and other stimulants: actions, abuse, and treatment, *N Engl J Med* 318:1173-1182, 1988.

Grabowski J, editor: *Cocaine: pharmacology, effects, and treatment of abuse*, NIDA Research Monograph No. 50, Rockville, MD, 1984, US Department of Health and Human Services.

Karch SB: The pathology of drug abuse, Boca Raton, FL, 1993, CRC Press.

O'Brien CP: Drug addiction and drug abuse. In Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, editors: *Goodman & Gilman's the pharmacological basis of therapeutics*, ed 11, New York, 2006, McGraw-Hill.

Rees TD: Oral effects of drug abuse, *Crit Rev Oral Biol Med* 3:163-184, 1982.

Winger G, Woods JH, Hofmann FG: A handbook on drug and alcohol abuse: the biomedical aspects, ed 3, New York, 2004, Oxford University Press.

CAPÍTULO 52

Toxicologia

HARRELL E. HURST E MICHAEL D. MARTIN

A toxicologia é a ciência básica que está relacionada com as informações relativas às substâncias venenosas e às suas ações tóxicas. Esta disciplina baseia-se em biologia, química e medicina para coordenar os conhecimentos relativos às aubstâncias tóxicas. A toxicologia tenta entender os principais fatores da biologia relevantes para as interações adversas dos produtos químicos com os sistemas vivos. Um dos principais objetivos é promover a utilização segura dos produtos químicos, principalmente entre os seres humanos, seja como medicamentos, como aditivos ou contaminantes alimentares, como materiais industriais, como produtos domésticos ou no ambiente. Os temas de interesse para os toxicologistas incluem as análises dos agentes tóxicos, a identificação dos efeitos tóxicos, o esclarecimento dos mecanismos de toxicidade, o controle de envenenamento, a caracterização de potenciais riscos químicos, as aplicações forenses e jurídicas e a aplicação oportuna dos conhecimentos para prevenir consequências potencialmente desastrosas da utilização dos produtos químicos.

A toxicologia dos agentes terapêuticos é essencial para o conhecimento de suas características farmacológicas e está descrita em capítulos apropriados deste livro. Este capítulo revisa os princípios gerais da toxicologia, resume os sistemas de órgãos-chave que são suscetíveis aos efeitos tóxicos e descreve a prevenção e o controle do envenenamento agudo. As substâncias tóxicas não descritas em outras partes do livro são revisadas, e os temas relevantes relacionados com a prática odontológica são discutidos aqui.

PRINCÍPIOS GERAIS

Todas as substâncias químicas podem causar danos ou mortes se encontradas em concentrações grandes o suficiente por período crítico de tempo. Esta afirmação expressa a ideia articulada por Paracelsus no século XVI de que a dose é o principal determinante da toxicidade. No entanto, alguns subgrupos de substâncias apresentam efeitos tóxicos relativamente específicos. Estes são considerados muito prejudiciais, com base em experiências humanas, e são os venenos ou as toxinas. Além desta experiência inicial, existe grande número de substâncias potencialmente tóxicas não caracterizadas. Em 2007, o Chemical Abstracts Service[10] relatou a presença de mais de 32 milhões de substâncias orgânicas e inorgânicas de todos estes tipos: 245.000 substâncias inventariadas ou regulamentadas e cerca de 15 milhões de produtos químicos comercialmente disponíveis. Como muitos destes são potencialmente tóxicos, este grupo recomenda que os toxicologistas utilizem alguns meios de triagem para a avaliação de seu potencial tóxico. Atualmente, a seleção dos produtos químicos para os testes toxicológicos é ditada pelo seu potencial de utilização, por meio do financiamento de pesquisa básica com os produtos químicos, além das evidências iniciais de seus efeitos adversos específicos.

O objetivo fundamental da ciência toxicológica na sociedade é orientar a utilização segura dos produtos químicos. As definições no Quadro 52-1 podem auxiliar no entendimento e promover a comunicação concisa no enfoque deste objetivo. A segurança é uma entidade negativa — isto é, a ausência da ameaça de ferimento. Como tal, a segurança não pode ser provada diretamente. A sociedade muitas vezes considera os produtos químicos simplesmente como "seguros" ou "tóxicos". Essa caracterização tão ingênua pode impedir o julgamento racional que permite a utilização segura de produtos químicos. O julgamento crítico necessita do entendimento da diferença entre os termos toxicidade e perigo para permitir a avaliação dos riscos (Quadro 52-1). A avaliação toxicológica oferece segurança por meio da definição de situações perigosas de utilização, de modo que a utilização insegura dos produtos químicos possa ser evitada.

A principal preocupação da toxicologia é a avaliação dos riscos. Todos os produtos químicos úteis têm algum grau de risco associado à sua utilização. A ciência toxicológica tem desenvolvido testes padrões para definir a toxicidade de avaliação dos potenciais riscos. Os benefícios também devem ser considerados com relação ao risco de utilização. Um elevado grau de risco pode ser aceitável quando os benefícios são grandes (p. ex., a utilização de fármacos tóxicos, mas potencialmente capazes de prolongar a vida, como, por exemplo, os agentes quimioterapêuticos). Por outro lado, o risco pode ser inaceitável para as utilizações menos essenciais (p. ex., corante alimentar). Em contraste com a ciência inerente nos métodos de testes, o julgamento da aceitabilidade dos riscos envolve a prática comum (política de aplicação). Esse julgamento invoca valores econômicos, sociais e éticos e deve considerar fatores como as necessidades atendidas por determinado produto químico, as soluções alternativas e os seus riscos, a medida antecipada de utilização e a exposição pública, os efeitos na qualidade ambiental e a conservação dos recursos naturais.

Dentro de tais considerações, a questão de grande importância para a toxicologia e para a sociedade em geral é a determinação das relações de causa e efeito. Esse objetivo dos estudos epidemiológicos é evasivo para as doenças crônicas, como, por exemplo, muitos tipos de câncer. Tais doenças podem envolver causas potenciais confusas, como, por exemplo, a exposição a produtos químicos ou virais e os fatores de suscetibilidade genética. A publicação casual de observações não científicas ou de estudos incompletos conduz o público a conclusões inapropriadas, que devem ser caracterizadas mais corretamente como hipóteses. Os processos adequados para a determinação de causa, em oposição à associação independente simples ou correlação, necessitam de técnica científica e julgamento com base em muitas experiências.

Os critérios desenvolvidos por Sir Austin Bradford Hill[36] fornecem fundamentação sólida para a consideração das relações de causa e devem ser considerados padrão para a opinião de especialistas sobre causa e efeito (Quadro 52-2). Nenhum destes critérios

QUADRO 52-1

Definições Relevantes para os Princípios de Toxicologia

Segurança	Condição de estar seguro da ameaça de perigo, dano ou ferimento
Toxicidade	Propriedade de nocividade grave ou letalidade associada a produto químico que esteja presente na exposição biológica
Perigo	Ameaça de perigo diretamente relacionada com as circunstâncias de utilização de produto químico
Risco	Frequência esperada de ocorrência de um efeito adverso em determinada situação

deve ser considerado como absolutamente essencial, e eles não podem ser considerados como provas de relações de causa. Sua aplicação cuidadosa durante a avaliação das relações de potenciais de causa e efeito pode auxiliar, entretanto, somente no sentido do julgamento de importância, e pode oferecer interpretação alternativa a ser considerada.

Relações Dose-Resposta

Como mencionado anteriormente, a relação entre dose e resposta tóxica é o axioma fundamental da ciência toxicológica. Os estudos são projetados para verificar as funções dose-resposta associadas aos efeitos adversos específicos. Quando um critério simples de tudo ou nada, como a morte, é utilizado, a quantificação da resposta é simples. No entanto, com maior frequência, os objetivos necessitam de meios mais sutis de avaliação, que são menos facilmente quantificáveis. Além da simples indicação da quantidade de material necessária para o efeito tóxico, as relações dose-resposta fornecem fortes evidências da relação de causa entre o efeito observado e o produto químico em estudo, como observado anteriormente.

A Figura 52-1 apresenta três estilos de visualização dos dados dose-resposta idealizados para ilustrar e descrever a dose necessária para a resposta média nos indivíduos estudados. Estes dados são característicos de respostas quantal ou do tipo tudo ou nada, como a letalidade. Neste exemplo, o eixo da dose é espaçado logaritmicamente, e os dados descrevem uma distribuição log-normal. As respostas que surgem a partir de ação de massa, como a ocupação reversível do receptor pelos fármacos, costumam ser mais facilmente representadas em um eixo logarítmico. Por outro lado, os efeitos provocados pela capacidade biológica limitada, como a inibição enzimática irreversível, podem apresentar efeitos inesperados como limiar e podem ser mais facilmente analisados em um eixo linear da dose. A regra é inserir os dados para observar que tipo de eixo é mais aplicável.

O *painel inferior* da Figura 52-1 indica a distribuição das respostas ao longo do eixo da dose, com média de 10 e desvio padrão (DP) de uma unidade $\log_{10}$. As porcentagens das respostas incluem aproximadamente 68,3% ± 1 DP da média, 95,5% ± 2 DP da média e 99,7% ± 3 DP da média. A distribuição indica hipersensibilidade para os indivíduos nas doses mais baixas e resistência às respostas nas doses mais elevadas. O gráfico fornece uma maneira conveniente de visualizar a distribuição das respostas ao longo das doses dentro dos grupos de teste.

O *painel intermediário* da Figura 52-1 representa a resposta cumulativa *versus* a dose ao longo de todos os grupos tratados. Aqui os dados das respostas são praticamente lineares na faixa de -1 DP a +1 DP para esses dados ideais. Este gráfico fornece a estimativa conveniente e precisa da dose necessária para uma resposta de 50%, como a dose letal média (DL_{50}). Os dados reais raramente são tão bem comportados, no entanto, alguns poucos animais podem estar incluídos na definição adequada da curva sigmoide. Outra desvantagem é que a curva sigmoide apresenta dificuldade em estimar as doses que provocam respostas extremas, como, por exemplo, 1% ou 99%.

QUADRO 52-2

Critérios de Hill para a Consideração das Relações de Causa

CRITÉRIO	EXPLICAÇÃO
Força de associação	A magnitude da associação observada comparada com outras observações relevantes deve ser considerada como um indicador primário na avaliação de causa e efeito
Consistência	A associação de causa e efeito pode ser observada repetidamente por outros em circunstâncias apropriadas
Especificidade	As condições especiais produzem o efeito, ou um grupo específico é atingido. Os limites da relação de causa podem ser delimitados
Temporalidade	A causa geralmente ocorre antes do efeito, considerando que os efeitos de correlação podem variar em temporalidade
Gradiente biológico	A demonstração da relação de dose fundamental fornece evidências convincentes de causa e efeito
Plausibilidade	Alguma base em conhecimento prévio fornece o meio de entendimento comum (lembrar, no entanto, que todos os fenômenos foram novos em algum momento)
Coerência	Deve-se tomar cuidado para que a interpretação de causa e efeito não entre indevidamente em conflito com fatos da biologia e da medicina estabelecidos cientificamente
Experimento	A manipulação de variáveis acessíveis na potencial relação de causa e efeito tem alguma consequência
Analogia	Os exemplos entendidos anteriormente proporcionam a base para a formulação de hipóteses testáveis

De Hill A: The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med* 58:295, 1965.

Uma alternativa apresentada no *painel superior* da Figura 52-1 utiliza a transformação probit[45] para a resposta cumulativa. As unidades probit são derivadas da conversão das porcentagens da resposta cumulativa para as unidades de desvio da média. A escala utiliza as unidades de desvio equivalente normal (DEN), para o qual a média é arbitrariamente definida com o valor DEN de 5 com a finalidade de oferecer valores positivos ao longo do eixo. Como é evidente no exemplo, a transformação probit torna lineares os valores extremos da função de resposta, o que permite a avaliação precisa das doses que afetam 1% ou 99% dos indivíduos expostos. Além disso, a transformação probit facilita a determinação da inclinação, que permite a comparação da função dose-resposta com outros agentes ou respostas.

Entretanto, tais gráficos são inadequados no trato de questões de risco social, para as quais a prática comum frequentemente exige a avaliação de exposição representando risco teórico de 1 em 1 milhão, e descrevendo o fator de risco como de 10^{-6}. Os problemas práticos interferem, incluindo a impraticabilidade de estudos experimentais com o número de animais suficiente para definir adequadamente a função dose-resposta em baixos níveis de resposta. Um experimento toxicológico clássico conduzido no National Center for Toxicological Research exemplifica este ponto. Oficialmente denominado *ED_{01} Study*,[33] este experimento exami-

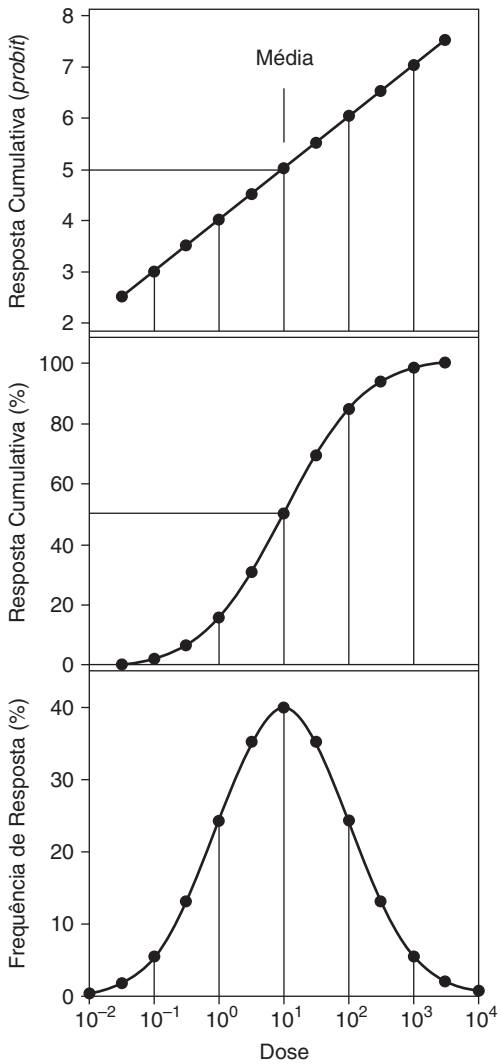


FIGURA **52-1** Várias técnicas para apresentar gráficos de dados de resposta quantal *versus* a dose, incluindo a frequência de resposta (*painel inferior*), a resposta cumulativa (*painel intermediário*) e a resposta cumulativa linearizada pela transformação *probit* (*painel superior*).

nou em detalhes a função de resposta de camundongos tratados com baixas doses do carcinogênico experimental 2-acetilaminofluoreno. O estudo, às vezes designado como *megamouse study*, envolveu mais de 24.000 camundongos para determinar, com precisão, a dose efetiva que produziria a frequência de 1% de tumor. Este trabalho representou avanço no entendimento toxicológico sobre a complexidade dos eventos genotóxicos e de proliferação celular em bioensaios de câncer crônico. Ele também demonstrou as dificuldades logísticas para conduzir os estudos estatísticos de baixa incidência e as lacunas esclarecidas no entendimento do desenvolvimento do câncer induzido quimicamente.

Fatores que Alteram as Relações Dose-Resposta

As relações dose-resposta podem variar com muitos fatores, incluindo as diferenças dentro e entre os indivíduos. Como descrito no Capítulo 3, os fatores responsáveis pelas variações dose-resposta em um indivíduo ao longo do tempo podem incluir idade e estado nutricional, influências ambientais, estado funcional dos órgãos eliminadores, doença concomitante e várias combinações de fatores. As mudanças na farmacocinética das substâncias tóxicas são a base frequente para as alterações das relações dose-resposta. As influências conhecidas incluem aumento da bioativação da substância tóxica pela indução enzimática,[31] como ocorre em certas variantes do citocromo P450[13] com exposição ao fenobarbital ou a bifenis policlorinados. Inversamente, a inibição da liberação metabólica é possível com interações químicas, aumentando a ação farmacodinâmica dos fármacos e dos produtos químicos.

O citocromo P450 variante 3A4 é uma importante enzima no metabolismo farmacológico dos seres humano, e sua preseça no intestino e no fígado deixa-o sujeito à inibição por muitos fármacos e componentes da dieta, como, por exemplo, suco de toranja.[19] Ao contrário, substâncias que costumam ser menos tóxicas por via oral quando administradas junto com alimento apresentam, como consequência, absorção menos rápida. O tempo e a frequência de administração podem ser importantes na alteração das relações dose-resposta por meio de mudanças funcionais. Muitos componentes induzem a tolerância em administrações frequentes, enquanto outros podem tornar-se mais tóxicos com administrações muito frequentes. A densidade e a sensibilidade dos receptores podem variar com o tempo ou como consequência da exposição prévia. Um exemplo deste último é a tolerância bem conhecida que se desenvolve com a administração a longo prazo de opioides.

As respostas entre os indivíduos diferem como consequência das diferentes características genéticas, um assunto de grande interesse conforme o conhecimento que surge do Projeto Genoma Humano, e a utilização de técnicas moleculares eficientes e animais transgênicos tornam-se mais comuns na pesquisa. O reconhecimento e o entendimento dos aspectos relevantes da diversidade humana derivados de pesquisas genômicas funcionais oferecem um potencial para ganhos terapêuticos.[26] A lógica é utilizar fármacos apropriados em pacientes mais adaptados aos benefícios, e reduzir a utilização em pacientes com características genéticas que possam resultar em toxicidade. Estes esforços têm gerado novos termos, incluindo a *farmacogenética*, representando as diferenças genéticas caracterizadas no metabolismo e na disposição dos fármacos, e *farmacogenômica*, utilizado para descrever o amplo espectro dos genes que afetam a resposta dos fármacos. Um resumo[25] descreve os avanços na determinação de polimorfismos genéticos relevantes para a ação e a disposição dos fármacos. As variantes conhecidas associadas aos efeitos farmacológicos alterados em seres humanos incluem as variantes das enzimas de fase I do citocromo P450, das enzimas de fase II, como, por exemplo, as N-acetiltransferases e as glutationa-S-transferases, dos transportadores de pequenas moléculas, dos receptores de fármacos e de substratos endógenos e de vários canais iônicos. Os Capítulos 2 e 4 fornecem informações adicionais sobre esses tópicos.

Avanços semelhantes podem ser aplicados para que se entendam as diferenças genéticas que resultam em efeitos tóxicos além daqueles que surgem durante o tratamento com o fármaco. Aproximadamente 400 milhões de indivíduos no mundo exibem deficiência hereditária na enzima citoplasmática glicose-6-fosfato desidrogenase. Como esta enzima é fundamental para a capacidade celular de resistir ao estresse oxidativo por meio da produção de equivalentes redutores, os indivíduos sensíveis com a deficiência desta enzima apresentam anemia hemolítica mediada quimicamente quando expostos a oxidantes.[6]

São de particular importância para a interpretação dos estudos toxicológicos as diferenças interespecíficas, que podem confundir o entendimento e a interpretação dos resultados de modelos animais. Diferenças bem conhecidas em fisiologia, taxas metabólicas, farmacocinética do metabolismo e da eliminação de produtos tóxicos e os locais de ação tóxica intermediam estas diferenças interespecíficas. Os avanços que envolvem modelos farmacocinéticos com base na fisiologia e o uso de substâncias previsoras com base em biomarcadores oferecem a promessa de aumentar ou, em alguns casos, demonstrar de vez o teste de toxicidade convencional.

Toxicidade Aguda *versus* Crônica

A toxicidade pode ser classificada pela quantidade de tempo exigido para o desenvolvimento do efeito adverso. Para esta finalidade, o termo *agudo* descreve a toxicidade com início súbito, enquanto que o termo *crônico* descreve uma longa latência ou duração. Em epidemiologia, esta classificação descreve tipicamente o tempo entre a exposição e o início da toxicidade. A intoxicação é um efeito agudo que resulta da ingestão de grande

quantidade de etanol durante curto período de tempo. Por outro lado, o dano progressivo e difuso da arquitetura do fígado, conhecido como cirrose, ocorre ao longo dos anos com a exposição crônica ao etanol. Em toxicologia experimental, estes termos são utilizados em referência aos paradigmas experimentais que envolvem a duração do tratamento ou a exposição. Os *testes agudos* tipicamente descrevem um tratamento único, enquanto que *os testes de toxicidade crônica* geralmente envolvem dosagens ou alimentação de um produto químico sobre toda a vida de uma espécie, como em bioensaio de carcinogenicidade em roedores.

Se a exposição ocorrer repetidamente em intervalos mais frequentes do que o tempo exigido para eliminar um produto tóxico, o material acumula-se no corpo ao longo da duração da exposição. Embora cada exposição possa ser inferior à dose tóxica, o acúmulo pode produzir concentrações tóxicas se a exposição continuar por tempo suficiente. O principal determinante é a rapidez de eliminação relativa à frequência e à magnitude da exposição. Os produtos tóxicos eliminados lentamente, como, por exemplo, as substâncias químicas lipofílicas ou os materiais que se ligam rapidamente aos tecidos, demonstram elevado potencial para provocar acúmulo.

A toxicidade crônica pode apresentar pouca ou nenhuma relação aparente com a aguda. Nestes casos, o entendimento de causa e efeito exige estudo cuidadoso. Dos muitos exemplos de toxicidade crônica, atualmente a carcinogênese é o de maior interesse na sociedade. As mudanças celulares pré-cancerosas ocorrem e se desenvolvem lentamente, e podem permanecer despercebidas durante longos períodos. Os exames odontológicos periódicos frequentemente representam papel significativo na detecção de cânceres da cavidade oral. O conhecimento dos hábitos do paciente com potenciais efeitos adversos para a saúde, como a associação entre o tabagismo e a ocorrência de lesões orais,[75] auxilia o dentista em ser vigilante contra a tal toxicidade crônica.

Tóxicos Quimicamente Relacionados

A compreensão da toxicidade química necessita do conhecimento dos produtos químicos relacionados que podem estar presentes como impurezas por causa da fabricação ou existem como resultado dos efeitos ambientais. Um exemplo clássico é a 2,3,7,8-tetraclorodibenzo-p-dioxina (dioxina ou TCDD), que foi descoberta na mistura herbicida conhecida como Agente Laranja, usada na guerra do Vietnã. Embora a dioxina exista em baixos níveis, em partes por milhão, na mistura herbicida, a toxicidade extrema deste contaminante para certas espécies criou grande preocupação para as áreas contaminadas. Esta preocupação levou à proibição da utilização do herbicida ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético, porque o TCDD é formado por meio de uma reação de condensação envolvendo duas moléculas de 2,4,5-triclorofenol. A dioxina também pode ser formada a partir de outras fontes, como a combustão de resíduos urbanos, a sinterização do minério de ferro e nas fábricas de celulose e papel. As ações tóxicas da TCDD são mediadas por sua ligação ao receptor nuclear arila do hidrocarboneto,[57] que regula a transcrição de genes codificadores das enzimas do citocromo P450 na subfamília CYP1A e de vários outros genes que regulam o crescimento e a diferenciação celular. Apesar de seu extremo potencial tóxico em algumas espécies, os estudos epidemiológicos relativos ao efeito da exposição do TCDD em seres humanos têm tido dados inconclusivos.

As consequências do metabolismo dos fármacos e dos produtos químicos após sua ingestão são de extrema importância. A seguir, um exemplo mostra a importância do entendimento dos efeitos tóxicos relativos ao metabolismo dos fármacos. A terfenadina é antagonista do receptor H_1 de histamina não sedativo que foi amplamente utilizado para o alívio de sintomas da alergia sazonal. Este fármaco foi removido do mercado porque estudos revelaram cardiotoxicidade quando a terfenadina era administrada junto com a eritromicina.[93] Esta interação tóxica foi sinalizada pela inibição do antibiótico de elevada afinidade pela enzima oxidativa do sistema CYP3A no fígado e nas membranas intestinais de seres humanos.[19] Esta interação inibiu a depuração normal da terfenadina, e o aumento anômalo de sua concentração produziu toxicidade sob a forma de prolongamento do intervalo QT e arritmia cardíaca com *torsades de pointes*. Este anti-histamínico foi substituído pelo seu metabólito ativo, fexofenadina, que, aparentemente, não provoca essa toxicidade (Cap. 22).

Efeitos Locais *versus* Sistêmicos

Os efeitos tóxicos podem ocorrer em um local de exposição, como com o contato epidérmico, ou em algum local distante do ponto de contato ou de entrada do produto químico. Os efeitos locais dependentes da concentração aplicada geralmente são diminuídos pela diluição com líquidos fisiológicos e pela difusão para os tecidos distantes do local de aplicação. O efeito tóxico depende da natureza da interação no local da interação. Se o efeito é provocado pela interação reversível com um receptor, como a de um anestésico local, a toxicidade é atenuada pela difusão, e o sistema retorna para o estado normal à medida que o fármaco se dissocia dos receptores. Para os produtos tóxicos que atuam por meio da destruição da arquitetura normal da célula, como os agentes cáusticos, o retorno à normalidade exige o reparo de membranas e de estruturas celulares.

Os efeitos sistêmicos são facilitados pelo transporte através dos líquidos corporais e podem ser influenciados pelo metabolismo. Dependendo se a biotransformação ativa um produto pró-tóxico ou detoxifica uma substância tóxica, os efeitos do processamento sistêmico podem aumentar ou atenuar a toxicidade. Os componentes podem ser mais ou menos tóxicos pela via oral do que pelos outros meios de exposição sistêmica, como o efeito de primeira passagem no intestino ou no fígado serve para ativar ou remover as substâncias tóxicas antes da distribuição na circulação sistêmica. As exposições sistêmicas alternativas, como a inalação, não são moduladas desta maneira porque a exposição sistêmica ocorre diretamente.

Sistemas de Órgãos-alvo

A maioria das substâncias químicas tóxicas exibe especificidade em sua ação sobre tecidos ou órgãos-alvo pelo fato destes sistemas biológicos alvo atingirem pontos cruciais em que as suas funções fisiológicas são interrompidas, sob a influência do produto químico. Esta seção apresenta os sistemas fisiológicos críticos e as suas características que são importantes no entendimento da toxicidade órgão-específica.

Sistema nervoso

Dada a importância fundamental no controle do funcionamento integrado, o sistema nervoso central (SNC) é um alvo de suprema importância para muitos produtos tóxicos. Os neurônios individuais exibem elevadas taxas metabólicas e são incapazes de recorrer à glicólise anaeróbica. Estas características tornam estas células suscetíveis aos produtos tóxicos que afetam desfavoravelmente a respiração celular e a produção de energia e levam a danos neuronais quando as substâncias tóxicas atuam central ou perifericamente interrompendo o metabolismo neuronal, a circulação cerebral, a capacidade de transportar oxigênio do sangue ou a ventilação pulmonar.

Uma notável neurotoxina com seletividade celular é o 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina (MPTP), uma impureza descoberta[42] após a tentativa de síntese e injeção ilegal de um produto análogo da meperidina. Este composto é um pró-tóxico para o 1-metil-4-fenilpiridínio, que é formado pela monoamina oxidase e se concentra devido ao transporte de intensa afinidade em direção aos neurônios dopaminérgicos. O alvo molecular do 1-metil-4-fenilpiridínio é a nicotinamida adenina dinucleotídeo desidrogenase reduzida e esta interação bloqueia o fluxo de elétrons na cadeia respiratória celular nas mitocôndrias das células. Estas ações tóxicas resultam na destruição dos neurônios dopaminérgicos na substância negra (Cap. 15). A morte destas células produz sintomas visivelmente semelhantes à doença de Parkinson, levando à perda de ações motoras voluntárias.

A perda da integridade do metabolismo dos neurônios pode alterar a arquitetura neuronal, particularmente a bainha de mielina dos neurônios periféricos. Estes efeitos são comuns a muitas formas de toxicidade expressas no sistema nervoso. Vários compostos, como, por exemplo, tri-*o*-cresil fosfato, acrilamida e metabólitos do hexano causam degeneração de axônios longos que controlam as atividades neuromusculares. Chamada *axoniopatia distal*,[39] esta

toxicidade envolve uma espécie de "morte para trás", ou degeneração retrógrada dos axônios distais e leva à perda do controle da função motora, como o modo de andar. Outros efeitos, como a neuropatia sensitiva e a parestesia, podem resultar de efeitos semelhantes dos produtos tóxicos nas pequenas fibras sensoriais.

Sangue e sistema hematopoético

Como o papel fundamental dos elementos sanguíneos é a distribuição do oxigênio e a manutenção da função imunológica, os efeitos tóxicos no sangue ou no sistema hematopoético podem ser fatais. Destes, talvez nenhum envenenamento seja mais comum, evitável ou tratável com tratamentos atuais, do que a interação tóxica do monóxido de carbono (CO) com a hemoglobina (Hb). Esta interação bloqueia a capacidade vital de transportar o oxigênio pela formação da carboxihemoglobina (CO-Hb). As características do CO e os seus efeitos tóxicos em vários tecidos sensíveis à anóxia têm sido concisamente revisados.[86] Os detalhes do tratamento, que envolve o deslocamento do CO ligado a Hb para a ligação do oxigênio, são fornecidos abrangentemente no livro *Medical Toxicology*.[89] Em casos leves (< 30% de CO-Hb) ou moderados (30 a 40% de CO-Hb), o tratamento inclui a utilização de oxigênio 100% por meio de máscara de não reinalação até que a CO-Hb atinja valores menores que 5%. O envenenamento grave pode autorizar a utilização de oxigênio hiperbárico para acelerar a troca do CO pelo oxigênio.

Outro efeito tóxico que altera a capacidade da hemácia em transportar oxigênio é a formação de metemoglobina. Nesta toxicidade, o ferro do grupamento heme é oxidado do estado ferroso (Fe^{++}) para o estado férrico (Fe^{+++}) pela exposição a produtos químicos oxidantes, como, por exemplo, nitritos ou aminas aromáticas.[92] Como com a CO-Hb, a metemoglobina é incapaz de transportar o oxigênio molecular para os tecidos. Embora os efeitos da anóxia resultante sejam semelhantes, o tratamento é diferente. O tratamento envolve a utilização de azul de metileno, como precursor para o seu metabólito azul de leucometileno, um cofator que capacita a hemácia a reduzir a metemoglobina na presença de nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH) reduzido. Este tratamento apresenta complicações em função de seu potencial de hemólise para o tratamento de crianças e indivíduos com deficiências da glicose-6-fosfato desidrogenase[92] porque esta enzima é fundamental na produção de NADPH.

Outras ações adversas atingem as células precursoras dos elementos sanguíneos da medula óssea. Esses efeitos podem provocar perda da função imunológica mediada pelos leucócitos, como observado com a indução de agranulocitose durante o tratamento com fármacos antitireoide do tipo tioamida, como, por exemplo, o propiltiouracil. Embora raro, este efeito adverso é devastador porque ele deixa o paciente suscetível a sepse. A anemia aplástica é uma complicação do tratamento com os fármacos antiepiléticos felbamato e carbamazepina. Esta condição é muito séria porque a medula óssea perde a capacidade de produzir células. Este efeito potencial exige vigilância para os sinais de discrasias sanguíneas e necessita de monitoramento laboratorial para a contagem de células sanguíneas durante os primeiros meses de tratamento.

Outros efeitos adversos no sistema hematopoético incluem a superexpressão de certos tipos de células, como observado no desenvolvimento da leucemia mieloide aguda por benzeno. O benzeno é uma substância tóxica frequentemente encontrada em destilados de petróleo, como a gasolina, e é considerado um agente causador de leucemia humana, provavelmente por meio de um metabólito ativo, a hidroquinona[38] ou a benzoquinona.[53] O processo de desenvolvimento da leucemia parece envolver seleção preferencial ou expansão clonal de células-tronco e células progenitoras por meio da interação dos metabólitos tóxicos do benzeno por múltiplos fatores genéticos e epigenéticos independentes.

Sistema respiratório

O efeito dos produtos tóxicos no trato respiratório é amplamente determinado pela íntima área de exposição celular para as substâncias tóxicas inaladas. Este contato é determinado pela estrutura da via aérea condutora e pelas propriedades físicas e químicas do produto tóxico. As partículas grandes e os compostos mais solúveis em água depositam-se nas regiões superiores do trato respiratório, enquanto as partículas muito menores e os gases menos solúveis alcançam profundamente o interior dos pulmões.

Os compostos que são rapidamente absorvidos ou altamente cáusticos geralmente afetam as vias nasais. O formaldeído possui um detectável odor pungente nas concentrações maiores do que 0,5 ppm e é intensamente irritante para as vias nasais. A região da nasofaringe serve como filtro para as partículas de 10 a 30 μm de diâmetro. Muitas destas partículas são transportadas para dentro pela ação mucociliar. Os gases muito solúveis em água, como, por exemplo, o dióxido de enxofre, dissolvem-se na umidade presente nas membranas respiratórias superiores e formam o irritante ácido sulfuroso. Os compostos menos solúveis, como, por exemplo, os óxidos de nitrogênio e o ozônio, penetram mais profundamente nos pulmões e, geralmente, exercem seus efeitos nas membranas das vias aéreas inferiores ou alvéolos. As partículas menores que 5 μm podem deslocar-se bem abaixo, na região de bronquíolos, enquanto que as partículas finas de 1 μm de tamanho nominal alcançam a região dos alvéolos.[91]

A toxicidade pulmonar tipicamente envolve o dano da delicada arquitetura pulmonar fundamental para a eficiência das trocas gasosas. Pelo fato de o tecido pulmonar conter muitas citocinas e mecanismos imunológicos para a retirada de partículas e reparo tecidual, a inflamação é o resultado comum da inspiração de gases tóxicos como o ozônio. Com uma lesão aguda grave, a fase exsudativa pode progredir para o edema pulmonar, o qual altera a ventilação, a difusão de oxigênio e de dióxido de carbono e a perfusão. A gravidade depende da extensão do dano às células dos bronquíolos e dos alvéolos e da resolução da inflamação por meio de processos mitogênicos ou fibrinogênicos.

A lesão crônica do pulmão pode resultar da inalação de partículas pequenas. Os mecanismos de fagocitose, na tentativa de remover as partículas insolúveis, podem produzir tecido cicatricial e fibrose intersticial, nos quais as fibras colágenas substituem as membranas normais e ocupam o espaço intersticial alveolar. Este tipo de lesão é comum com a inalação de partículas de silicato, como o asbesto.[64] Estas ações produzem um tecido inflexível, diminuem a área de superfície e resultam em uma superfície pobre para as trocas gasosas. Outra toxicidade pulmonar crônica é o enfisema; sua principal causa é o tabagismo. Este efeito tóxico produz espaços aéreos distendidos e aumentados que apresentam complacência deficiente, mas sem fibrose. A patogênese desta condição não é totalmente entendida, mas o desequilíbrio entre as atividades proteolíticas da elastase pulmonar e das antiproteases parece estar envolvido.[3] O câncer de pulmão tornou-se a grande preocupação, com o aumento na população de fumantes; a atual calamidade de saúde já foi uma doença rara, há um século. Acredita-se que o tabagismo possa ser o fator de risco mais importante para esta doença, apresentando aumento de 10 e 20 vezes de risco nos fumantes médios e grandes.[91]

Órgãos de eliminação

Os principais órgãos responsáveis pela eliminação dos produtos tóxicos são o fígado e os rins. O fígado representa o maior local para a transformação metabólica, produzindo compostos geralmente mais solúveis em água e sujeitos à eliminação mais eficiente, na urina, pelos rins. Os fatores fisiológicos exclusivos de cada órgão fornecem características fundamentais que são suscetíveis às ações tóxicas e, subsequentemente, às consequências adversas do comprometimento funcional.

O fígado possui excelente capacidade de regeneração. Entretanto, a hepatotoxicidade frequentemente resulta em necrose e perda das capacidades vitais do fígado. As funções essenciais incluem síntese de proteínas, homeostase de nutrientes, biotransformação, filtração de partículas e formação e eliminação da bile. O comprometimento da produção de proteínas como, por exemplo, albumina, dos fatores de coagulação e das lipoproteínas, pode provocar hipoalbuminemia, hemorragia e esteatose hepática. As ações tóxicas que alteram a síntese e o armazenamento da glicose frequentemente levam à hipoglicemia e à confusão mental, enquanto os efeitos sobre a absorção do colesterol podem produzir hipercolesterolemia. A alteração da biotransformação ou da eliminação biliar de substratos endógenos, como, por exemplo,

hormônios esteroides ou bilirrubina, podem alterar uma grande variedade de funções hormonais ou provocar icterícia.

Como visto anteriormente, várias enzimas de membrana e citosólica do fígado determinam as funções metabólicas essenciais de oxidação e conjugação com ácido glicurônico, sulfato e mercapturato para a remoção de substâncias tóxicas. Estas reações geralmente desintoxicam os compostos, mas ocasionalmente os produtos metabólicos apresentam aumento da toxicidade. As interações podem ocorrer entre os efeitos dos produtos tóxicos no interior do fígado por meio da indução de enzimas ou da depleção de fontes metabólicas. O acetaminofeno é amplamente utilizado como analgésico de venda livre sem efeitos adversos para o fígado em doses terapêuticas. Entretanto, em circunstâncias de depleção da glutationa, que ocorre com a ampla sobredosagem de acetaminofeno, a desnutrição ou a indução de CYP2E1 pelo uso de etanol a longo prazo, ocorrem formas intermediárias eletrofílicas reativas, em quantidades suficientes para produzir complementos covalentes, que causam lesões graves no fígado (Cap. 21).

Os rins têm papel vital na regulação do líquido extracelular e na eliminação de resíduos solúveis por meio da filtração do sangue, da concentração de resíduos e eliminação. Para realizar estas funções vitais, os néfrons são constituídos de componentes vascular, glomerular e tubular. Os rins possuem capacidade metabólica e regenerativa, mas estes recursos levam à insuficiência renal quando sobrecarregados. A nefrotoxicidade pode ser classificada como aguda ou crônica. A insuficiência renal aguda pode ser provocada pela hipoperfusão por vasoconstrição renal, como a produzida pelo antifúngico anfotericina B, ou pela hipofiltração causada por lesão glomerular resultante da ciclosporina e de aminoglicosídeos. Numerosos compostos, incluindo os fármacos antiinflamatórios não esteroides, vários antibióticos e metais pesados, causam insuficiência renal aguda por nefrite, necrose tubular aguda ou obstrução. As causas da insuficiência renal crônica de muitos destes produtos tóxicos incluem nefrite de mecanismos inflamatórios e imunológicos e necrose papilar por isquemia ou lesão celular. Os mecanismos compensatórios podem incluir a hipertrofia e a indução da síntese de metalotioneína, em resposta à exposição aos metais pesados.

PREVENÇÃO E TRATAMENTO DAS INTOXICAÇÕES

A prevenção da toxicidade pelos produtos químicos é responsabilidade de toda a comunidade. As agências governamentais e as corporações privadas devem atuar com a preocupação de minimizar os perigos tóxicos no local de trabalho e no meio ambiente. Em casa, os pais têm a responsabilidade de proteger as crianças de danos quando elas exploram o ambiente que as cerca. Várias fontes de informações estão disponíveis para ajudar as famílias a se protegerem contra as intoxicações acidentais. Medidas podem ser tomadas pelos profissionais para limitar a possibilidade de intoxicações acidentais. Os pacientes devem ser estimulados a guardar todos os medicamentos fora do alcance das crianças e os fármacos devem sempre ser mantidos em recipientes que as crianças não possam abrir. As informações no rótulo de um fármaco prescrito devem ser compreensíveis e devem incluir o nome do agente e as indicações claras para sua utilização. A prescrição do médico ou do dentista deve sempre indicar o propósito da medicação no rótulo de informação da prescrição. Este procedimento ajuda a reduzir as confusões sobre os fármacos nas caixas de medicamentos e facilita a rápida identificação de fármacos envolvidos em casos de ingestões acidentais. Os pacientes devem ser instruídos a descartarem os medicamentos não utilizados, em vez de tentarem automedicação com fármacos remanescentes de tratamentos prévios.

Os diagnósticos e tratamentos de intoxicações estão ao alcance dos médicos. Os princípios de tratamentos para as intoxicações estão resumidos no Quadro 52-3 e são aplicáveis ao tratamento de toda sobredosagem de fármacos. Um dentista pode ser chamado a prestar tratamento de emergência de intoxicação aguda, quer em seu ambiente de trabalho, ou porque tenha treinamento como profissional de saúde.

QUADRO 52-3

Primeiros Socorros na Intoxicação

1. Peça ajuda
2. Estabilize o paciente
3. Avalie a causa
4. Finalize a absorção
5. Considere os antídotos específicos
6. Aumente a eliminação
7. Forneça tratamento de apoio

Princípios de Tratamentos para Intoxicação

Peça ajuda

Quando a intoxicação aguda é evidente, a ajuda deve ser pedida, se possível, por intermédio do telefone 193 do serviço de emergência. Para as situações menos críticas, o centro público de controle de venenos presta um serviço inestimável. Estes centros são equipados com arquivos extensos descrevendo os sinais e os sintomas da intoxicação e os métodos recomendados de tratamento para a maioria das substâncias tóxicas distribuídas dentro dos Estados Unidos. Os centros de controle de venenos podem ser contatados pelo telefone 24 horas, e os números de telefone geralmente são publicados no interior da capa das listas telefônicas. Se a reação tóxica for séria, a assistência médica especialista deve ser procurada imediatamente. Além disso, a maioria dos grandes centros médicos possui centros de informação de fármacos que fornecem informação aos profissionais sobre os fármacos e as interações medicamentosas.

Estabilize o paciente

O tratamento de apoio deve ser fornecido. Como a hipóxia e o choque são duas manifestações comuns de toxicidades sérias, a respiração e a circulação devem ser monitoradas e devem ser assistidas, se necessárias. Para as convulsões, medidas de proteção física podem ser suficientes, juntamente com a administração de oxigênio para ajudar a evitar a hipóxia. O diazepam intravenoso é o fármaco de escolha para o controle farmacológico de crises sucessivas.

Avalie a causa

O tratamento apropriado para eliminar a exposição à toxina ou reverter os seus efeitos depende da identificação do veneno. Questionar a vítima ou as pessoas associadas à vítima, procurar por frascos vazios ou olhar para os sinais físicos do paciente (p. ex., miose ou marcas de picadas de agulha para sobredosagem de opiáceos ou opioides, marcas de queimadura na boca para a ingestão de substâncias químicas cáusticas) pode ser importante no estabelecimento da causa da intoxicação.

Finalize a absorção

Qualquer meio óbvio de contato com o veneno deve ser removido. Para a exposição dérmica aos produtos químicos, é indicada a remoção das roupas contaminadas e lavagens repetidas com água e sabão. Com a ingestão de compostos, com exceção dos produtos de petróleo e as substâncias corrosivas, o vômito pode ser induzido, mas somente em pacientes conscientes. O vômito não deve ser induzido para as intoxicações por produtos de petróleo ou por agentes que produzam perda da consciência por causa do risco de aspiração. Da mesma forma, danos corrosivos no esôfago e perfurações gástricas podem resultar de substâncias corrosivas se a êmese for induzida. A prática atual é para evitar a indução do vômito porque ele não é confiável para remover os venenos ingeridos. A lavagem gástrica pode ser utilizada por pessoal qualificado, devendo-se evitar a aspiração do conteúdo estomacal pelo paciente. A prevenção da absorção de muitos fármacos dentro do trato gastrintestinal pode ser alcançada pelo carvão ativado (10 a 50 g em água) e os purgantes podem ser usados para acelerar a saída dos fármacos do intestino. Os méritos e as limitações dos meios de descontaminação gastrintestinal foram revisados em detalhes.[15]

Considere os antídotos específicos

Os antídotos específicos estão disponíveis para tratar intoxicações por certas classes de compostos. Os antídotos podem ser úteis na prevenção da absorção de agentes ingeridos (p. ex., sais de Ca^{++} para F^-), aumentando sua taxa de eliminação (p. ex., dimercaprol, para mercúrio inorgânico), bloqueando os receptores específicos (p. ex., naloxona, para morfina) ou bloqueando outras atividades tóxicas (p. ex., N-acetilcisteína, para sobredosagem de acetaminofeno). Um antídoto específico deve ser lembrado pelos dentistas. Para a ingestão de quantidades tóxicas de fluoreto, que pode ocorrer com comprimidos prescritos ou com líquidos ou géis tópicos, o antídoto local para prevenir a absorção é o Ca^{++} (no leite, lactato de cálcio, gluconato de cálcio ou água de cal). Se necessário, 2 a 10 mL de gluconato de cálcio 10% podem ser injetados intravenosamente para ligar-se ao fluoreto e superar a hipocalcemia. Os dentistas que usam benzodiazepínicos e analgésicos opioides para a sedação consciente devem estar familiarizados com a utilização de flumazenil e naloxona, respectivamente, para reverter a depressão respiratória causada por estes fármacos (Caps. 13 e 20).

Aumente a eliminação

Medidas para facilitar a eliminação de produtos tóxicos estão no âmbito dos médicos de primeiros socorros e serão mencionadas brevemente aqui para finalizar. A eliminação renal de eletrólitos fracos frequentemente pode ser acelerada por modificações apropriadas do pH da urina. A administração de um diurético osmótico em conjunto com grandes volumes de água é útil em promover a eliminação da urina e em reduzir a concentração renal de venenos nefrotóxicos. Em alguns casos, a diálise peritoneal ou a hemodiálise podem ser aplicáveis.

Forneça tratamento de apoio

A avaliação médica de intoxicação e o tratamento continuado, quando necessário, devem ser fornecidos por médicos, enfermeiros e equipe em instalações apropriadas do sistema de saúde. Os profissionais com uma variedade de recursos de tratamentos médicos podem ser necessários para enfrentar sequelas adicionais durante o período de recuperação.

SEGURANÇA NO TRABALHO EM ODONTOLOGIA

Ainda que a Odontologia seja relativamente considerada uma "profissão segura", várias substâncias potencialmente perigosas são utilizadas no consultório ou no laboratório odontológico. Além disso, os ambientes odontológicos podem possibilitar a exposição à radiação ou a patógenos transmitidos pelo sangue. Desde 1988 a Occupational Safety and Health Administration (OSHA) foi escrita, implementada e executada com o objetivo de garantir que os trabalhadores sejam informados de materiais perigosos no ambiente de trabalho e recebam instruções adequadas dos riscos e do manuseio destes materiais. Os componentes principais deste programa incluem (1) rotulagem dos recipientes de materiais, (2) manutenção no local de trabalho de fichas de segurança dos materiais utilizados na área de trabalho que contêm produtos químicos perigosos e (3) treinamento e educação dos trabalhadores. Para a Odontologia, os regulamentos e as orientações da OSHA incluem a potencial exposição a patógenos transmitidos pelo sangue e agentes biológicos, além dos produtos químicos. Para auxiliar no cumprimento dos requisitos dos regulamentos da OSHA, a American Dental Association publicou vários documentos úteis na OSHA, incluindo um guia com o passo a passo para seu cumprimento e um vídeo com um curso de reciclagem da OSHA.[2]

Para adequar-se aos regulamentos da OSHA, os fármacos e os produtos químicos devem ser rotulados com o nome do produto químico, o alerta de risco adequado sobre o produto químico, e o nome e o endereço do fabricante ou de outra parte responsável. Se um material perigoso é transferido para outro recipiente em qualquer momento que não seja para a utilização imediata, uma etiqueta apropriada deve ser fixada no novo recipiente.

As fichas de segurança dos materiais são fundamentais para o programa de segurança e são a fonte principal das informações de risco e perigo. Estas fichas devem ser fornecidas pelo fabricante no pedido e devem identificar as substâncias perigosas incluídas na preparação, as características físicas e químicas, o perigo de incêndio e explosão e outros dados de perigo à saúde. As fichas também devem fornecer as informações sobre manipulação, armazenamento, limpeza, descarte e procedimentos de emergência e de primeiros socorros. Devem estar presentes no local de trabalho e disponíveis aos funcionários a todo o momento. Os dentistas são obrigados a fornecer treinamento adequado para os funcionários sobre a utilização e administração de substâncias perigosas quando eles são contratados, sempre que novas substâncias perigosas são trazidas para o local de trabalho e quando novas informações sobre a utilização de substâncias existentes no ambiente de trabalho tornam-se disponíveis.

PRODUTOS TÓXICOS ESPECÍFICOS

Os efeitos tóxicos de várias classes de substâncias são apresentados aqui. Os agentes que exemplificam os princípios gerais apresentados anteriormente e que têm importância para a saúde pública, ou importância na prática da Odontologia, são descritos.

Metais

Os metais, como uma classe, são principalmente tóxicos por causa de sua capacidade de ligar-se às estruturas biológicas como, por exemplo, os grupos tiol nas enzimas e em outras proteínas. O principal efeito em seres humanos é a inibição da função enzimática. Por causa desta afinidade de ligação, os efeitos dos metais podem ser difundidos no organismo, mas, geralmente, um sistema principal ou mais sensível no qual as manifestações clínicas podem ser detectadas é mais evidente. Os metais como uma classe são importantes pelo seu caráter onipresente na medicina e na tecnologia moderna e na natureza. Dois metais de importância para a saúde pública e para a prática odontológica são o mercúrio e o chumbo.

Mercúrio

O mercúrio está virtualmente presente por toda a parte no ambiente. Estima-se que 2.700 a 6.000 toneladas são liberadas anualmente pelos oceanos e pela crosta terrestre em direção à atmosfera. Além disso, 2.000 a 3.000 toneladas são liberadas por meio das atividades humanas, incluindo a queima de combustíveis fósseis. O mercúrio existe em três classes químicas: o mercúrio elementar (Hg^0), que é um líquido em temperatura ambiente e é utilizado como componente primordial do amálgama odontológico; os sais de mercúrio inorgânico e os sais de mercúrio orgânico. Os sais de mercúrio inorgânico podem existir como as formas de mercúrio mercuroso (Hg^+) ou mercúrio mercúrico (Hg^{++}). Das muitas formas orgânicas de mercúrio, o metilmercúrio é o mais importante toxicologicamente em função de sua capacidade de penetrar as membranas e a barreira hematencefálica, seu potencial para dano biológico e sua utilização generalizada nas atividades humanas.[58]

A toxicidade do mercúrio representa um exemplo interessante de vários princípios toxicológicos importantes. O primeiro é que uma única substância pode produzir efeitos diferentes dependendo da apresentação para o organismo. O Hg^0 é basicamente não tóxico quando ingerido por causa da ausência de absorção no trato gastrintestinal. Mais ele pode ser tóxico quando injetado subcutaneamente.[76] Além disso, como resultado de sua elevada pressão de vapor, ele evapora imediatamente e é facilmente inalado. Quando inalado, o Hg^0 é absorvido imediatamente pelo sangue, com taxas de absorção estimadas de 74% a quase 100% da dose inalada.[29,37] Quando no sangue, ele é oxidado e fica disponível para ligar-se a enzimas e outras proteínas, produzindo efeitos tóxicos. Outro importante princípio demonstrado pelo mercúrio é que, quando uma substância pode existir em formas químicas diferentes, as formas podem apresentar efeitos visivelmente diferentes à saúde. O mercúrio orgânico produz tipica-

mente sinais de toxicidade que são de natureza neurológica, enquanto os sais inorgânicos costumam produzir lesão gastrintestinal e, secundariamente, nefrite. Estes efeitos serão discutidos posteriormente.

Os sais de mercúrio inorgânico são amplamente utilizados na indústria; o cloreto de mercúrio é exemplo de um composto de mercúrio com ampla variedade de usos industriais. Estes compostos, ao contrário dos compostos de mercúrio orgânico, não são bem absorvidos pelo trato gastrintestinal e não atravessam facilmente as membranas biológicas quando absorvidos. Somente cerca de 10% de uma dose de mercúrio inorgânico são absorvidas pelo trato gastrintestinal, comparada com mais de 90% de uma dose ingerida de metilmercúrio. Entretanto, os sais inorgânicos como o cloreto de mercúrio são severamente corrosivos para os tecidos e, quando absorvidos, produzem efeitos tóxicos por meio da ligação às enzimas. Os compostos de mercúrio inorgânico foram utilizados medicinalmente e aplicados dermicamente em composições por centenas de anos até os últimos tempos; o calomelano (um catártico) e o mercurocromo (um antisséptico) são exemplos comuns. Praticamente todos esses usos foram interrompidos.

Os compostos de mercúrio orgânico representam a mais importante forma de mercúrio a partir de uma perspectiva toxicológica. Isto é particularmente verdadeiro sobre o metilmercúrio, por causa de sua extensa utilização e porque é subproduto de muitos processos industriais. O mercúrio orgânico é conhecido por acumular-se na cadeia alimentar e isto é particularmente evidente nos frutos do mar, nos quais os predadores pelágicos e de nível superior acumulam quantidades significativas de metilmercúrio na sua carne.

Uma série de envenenamentos trágicos e acidentais com mercúrio orgânico ocorreu nos tempos modernos. Dois incidentes são particularmente bem documentados. De 1932-1968, a Chisso Corporation, uma companhia localizada em Kumamoto, no Japão, atirou cerca de 27 toneladas de compostos de mercúrio na Baía de Minamata. Kumamoto é uma pequena cidade a aproximadamente 918 quilômetros a sudoeste do Japão. A cidade é constituída principalmente por agricultores e pescadores, cuja dieta normal incluía peixes da baía. Os sintomas do envenenamento inesperadamente por metilmercúrio desenvolveram-se em milhares dessas pessoas. A enfermidade tornou-se conhecida como a doença de Minamata. O metilmercúrio também foi amplamente utilizado para prevenir a destruição dos grãos por meio de seus efeitos antifúngicos. O segundo maior surto ocorreu no início da década de 1970, quando mais de 500 pessoas morreram e muitas outras ficaram gravemente doentes no Iraque, quando as sementes dos grãos tratados com metilmercúrio foram inadvertidamente trituradas e consumidas. Em ambos os casos, como o mercúrio orgânico atravessa rapidamente as barreiras hematencefálica e placentária, um número significativo de abortos e teratogenias ocorreu.

O Hg^0 é a forma de interesse em Odontologia porque ele é um componente primário do amálgama odontológico, constituindo aproximadamente 50% do volume do material. O maior risco da exposição ao Hg^0 é pela inalação do vapor. O vapor de Hg^0 é altamente solúvel em lipídeos e atravessa facilmente as membranas; isto permite o seu rápido acesso ao SNC e a outros componentes do corpo, onde ele é facilmente oxidado para a forma de mercúrio mercúrico. A exposição aguda a elevados níveis de vapor de Hg^0 produz inflamação corrosiva do trato respiratório superior e inferior e efeitos nefrotóxicos e neurológicos. A exposição a longo prazo a níveis baixos ou moderados de vapor de Hg^0 danifica enzimas e proteínas estruturais no SNC, resultando em bloqueio da transmissão neuromuscular e sináptica. A Figura 52-2 mostra a variedade de efeitos com base nas concentrações de mercúrio urinário conhecidos atualmente. A concentração de mercúrio urinário é considerada um indicador razoável da exposição recente ao Hg^0, mas como o mercúrio é sequestrado nos vários sistemas de órgãos, a concentração de mercúrio urinário não é um indicador exato da carga corporal total.[49] Embora as três formas de mercúrio (inorgânico, orgânico e elementar) produzam diferentes efeitos toxicológicos, os dois principais órgãos-alvo de qualquer exposição ao mercúrio são o SNC e os rins.

Embora os indicadores precoces dos efeitos no SNC pela exposição ao mercúrio não sejam sempre evidentes clinicamente,

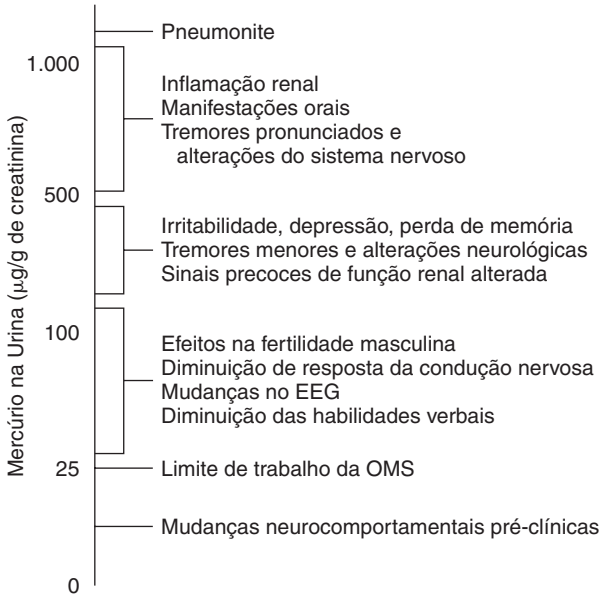


FIGURA **52-2** Sinais e sintomas da toxicidade do mercúrio com relação às concentrações urinárias. *EEG*, Eletroencefalograma; *OMS*, Organização Mundial de Saúde.

eles são determinados com testes neurocomportamentais.[7,20] À medida que a exposição aumenta, as mudanças comportamentais podem ser observadas, como, por exemplo, irritabilidade, distúrbios de memória, mudanças de personalidade, sonolência ou depressão. Tremores musculares finos podem ser observados, especialmente nos dedos, nas pálpebras e nos lábios, e esta perda do controle neuromuscular aumenta conforme o nível de exposição também aumenta. O dano renal, na forma de necrose tubular, aumenta de maneira dose-dependente. As manifestações orais da intoxicação pelo mercúrio incluem hipersalivação, gengivite e descoloração da gengiva. Casos de destruição periodontal com perda de dentes foram relatados em níveis de exposição elevados.[51] Também presente em níveis de exposição elevada está a coloração marrom-amarelada da lente do olho (cristalino).

Mercúrio em Odontologia

Desde a introdução do amálgama de mercúrio em Odontologia no início do século XIX, as preocupações com sua segurança vieram sendo manifestadas ao longo do tempo. As alegações dos efeitos tóxicos abrangem praticamente todo o espectro de doença, e atualmente existe um contingente de reivindicantes "antiamálgama". Grande parte da confusão com relação aos potenciais efeitos à saúde da exposição ao mercúrio de fontes odontológicas é provocada por alegações falsas e por estudos falhos utilizados para apoiar estas alegações pelos proponentes antiamálgama. Duas áreas de potencial interesse têm sido objeto de estudos mais recentes e em andamento. Uma delas é o potencial risco ocupacional para os profissionais de Odontologia que trabalham com amálgama odontológico, e a outra é para os consumidores ou pacientes que possuem amálgama de mercúrio instalado nos dentes como tratamento.

A OSHA e o National Institute for Occupational Safety and Health reconheceram a necessidade de definir limites de trabalho durante o qual a exposição ao mercúrio não deve ocorrer. Estas organizações fixaram um limite de valor máximo de 50 μg de Hg^0 por metro cúbico de ar como média ponderada com base no trabalho de 40 horas semanais.[17] A Organização Mundial de Saúde fixou o limite de valor máximo mais restritivo de 25 $\mu g/m^3$.[22] O Hg^0, que evapora rapidamente, pode alcançar concentrações de 2.000 $\mu g/m^3$ em ambiente fechado. Os estudos de concentrações de mercúrio no ar ambiente, em consultórios odontológicos, mostraram que, sob condições de manipulação descuidada do mercúrio, os níveis limite de trabalho podem ser excedidos.[69] Estas elevadas

concentrações podem ocorrer após a contaminação decorrente do derramamento aciodontológico de Hg^0.

Os estudos examinando a exposição ocupacional entre os profissionais de Odontologia mostraram que certas práticas nos consultórios odontológicos — agora consideradas obsoletas — são as mais significativas contribuintes para a exposição ocupacional. Estas práticas incluem o uso de panos para espremer o mercúrio da amálgama; a distribuição de mercúrio a partir de uma central de abastecimento que leva a derramamentos acidentais; e a utilização de cápsulas preparadas no consultório.[50] As mudanças neurocomportamentais foram observadas em dentistas expostos ao mercúrio.[20] Os consultórios odontológicos modernos possuem boa prática de higiene com relação ao mercúrio, porém ainda apresentam um risco mínimo para os funcionários. A boa higiene continua sendo vital para prevenir a exposição desnecessária ao mercúrio.

No que diz respeito à exposição ao mercúrio que os pacientes recebem da colocação de amálgamas no período do tratamento, reclamações esporádicas de estados de doença de qualquer espécie atribuídas a essa exposição foram relatadas. Embora raros indivíduos possam ser sensíveis a níveis muito baixos de exposição ao mercúrio, pouca ou nenhuma evidência científica válida sustenta estas reclamações na população em geral. Uma importante razão para discussão é a confiança de alguns indivíduos em falsas reclamações e em estudos duvidosos sobre os perigos da amálgama odontológico. Até o momento, nenhum estudo científico sustentou risco à saúde do amálgama odontológico para os pacientes em que estas restaurações foram colocadas.[48,52]

Dois testes clínicos em larga escala, aleatórios e prospectivos que estudaram o efeito da exposição ao mercúrio de amálgama odontológico em crianças foram concluídos.[5,16] Cada um destes estudos incluiu mais de 500 crianças que foram aleatoriamente escolhidas para os grupos de tratamento odontológico que receberiam compostos de amálgama ou de resina para as restaurações necessárias nos dentes posteriores. Os indivíduos foram acompanhados anualmente por cinco anos no estudo de Bellinger e colaboradores[5] e por sete anos no estudo de DeRouen e colaboradores.[16] Os resultados avaliados incluíram baterias completas de testes neurocomportamentais, incluindo teste de QI, exames neurológicos incluindo a velocidade de condução nervosa, e testes de função renal. Embora tenha havido diferenças mensuráveis nas concentrações de mercúrio urinário entre os grupos de tratamento com amálgama e sem amálgama, não houve diferenças significativas encontradas para qualquer um dos resultados avaliados entre os grupos, indicando que o nível de exposição ao mercúrio de tratamento odontológico de rotina com amálgama não apresenta importante risco à saúde para consequências neurológicas ou renais.

Um estudo com 1.663 adultos participantes no contínuo Air Force Health Study de veteranos da guerra do Vietnã para determinar possíveis associações entre a exposição ao amálgama e as anormalidades neurológicas não encontrou associação entre a exposição ao amálgama e os sinais neurológicos ou clinicamente evidentes de neuropatia periférica.[41] O grupo de evidências também indica que não há efeito negativo detectável sobre a saúde geral nos níveis de exposição ao mercúrio produzido pela presença da obturação de amálgama odontológico, exceto em casos raros de alergia aos amálgamas.[17] Seguindo as orientações de higiene para o mercúrio listadas no Quadro 52-4, isso minimiza qualquer exposição aos pacientes além da que resulta do amálgama em si.

QUADRO **52-4**

Orientações Recomendadas para Minimizar a Exposição ao Mercúrio no Ambiente Odontológico

1. Utilize somente preparações de amálgama pré-capsulada. Feche novamente as cápsulas descartáveis após o uso.
2. Não use panos para espremer o mercúrio da mistura de amálgama.
3. Monitore os níveis de Hg^0 no consultório anualmente ou sempre que houver suspeita de contaminação.
4. Utilize crachás de exposição que retiram amostras de ar para medir a concentração de Hg^0.
5. Providencie testes periódicos para a concentração de mercúrio urinário para os funcionários.
6. Se o mercúrio "livre" (em vez de pré-encapsulado) precisa ser usado para misturar o amálgama, armazená-lo afastado do calor, em recipientes inquebráveis e hermeticamente fechados.
7. Armazenar um pedaço de amálgama em solução de sulfeto (p. ex., fixador usado nos raios X) ou debaixo d'água.
8. Não toque o amálgama com as mãos desprotegidas.
9. Utilize um dique de borracha para os procedimentos de restauração.
10. Utilize um vácuo de elevada velocidade durante a manipulação do amálgama e um pulverizador de vácuo e água durante a remoção de restaurações de amálgama antigas.
11. No caso de derramamento de mercúrio (mesmo que pequeno), utilize um *kit* de limpeza para espalhamento de mercúrio (disponível comercialmente). Não use vácuo no local do derrame, porque isto acelera a volatilização do mercúrio para a atmosfera.

Chumbo

O chumbo foi um problema toxicológico para os seres humanos desde os primeiros tempos. Ele era encontrado nos primeiros utensílios, na armazenagem de alimentos e nos recipientes de preparação. Ele era amplamente utilizado nos encanamentos, contaminando a água potável. A exposição ocupacional ocorre com mineradores, trabalhadores que lidam com fornalhas e bateria de chumbo ácido, mas a exposição crônica mais comum é através da dieta. Talvez as melhores fontes reconhecidas de exposição ao chumbo sejam as tintas à base de chumbo e os produtos da combustão do composto antidetonante tetraetil de chumbo adicionado à gasolina antes da mudança para a gasolina sem chumbo. Embora o Congresso tenha produzido uma legislação limitando a concentração de chumbo nas tintas para 0,06% na década de 1970, muitos edifícios antigos ainda contêm quantidades significativas de tinta à base de chumbo com concentrações muito elevadas. Uma lasca relativamente pequena desta tinta pode conter 100 mg de chumbo. Quando consumida por uma criança, esta quantidade excede a ingestão diária permitida com o fator de, pelo menos, 30 vezes.[34] Como os compostos de chumbo que eram incluídos nas fórmulas das tintas têm sabor doce, as crianças pequenas frequentemente consumiam estas lascas de tinta. (A condição de comer alimentos anormais é chamada de *pica*.)

Os adultos absorvem aproximadamente 10% de chumbo na dieta, embora as crianças possam absorver quantidades significativamente maiores. Com a função renal normal, o chumbo absorvido é eliminado principalmente pelos rins. No corpo, o chumbo concentra-se principalmente nos tecidos duros, como ossos e dentes. Assim como o mercúrio, o chumbo produz seus efeitos tóxicos particularmente pela sua ligação com proteínas necessárias à função celular. Os sinais de toxicidade exibidos em vários níveis sanguíneos estão ilustrados na Figura 52-3. Um efeito precoce da exposição ao chumbo é a inibição da via de biossíntese do heme. Os produtos intermediários da biossíntese do heme, chamados de *porfirinas*, são eliminados na urina em característica padrão indicativa da intoxicação pelo chumbo.[68]

A intoxicação crônica pelo chumbo, conhecida como *plumbismo*, produz espectro de efeitos dependentes da duração e da gravidade da exposição. Anemia hipocrômica microcítica pode ser produzida no início da exposição e provoca letargia e fraqueza. Os efeitos neurológicos podem produzir inquietação, irritabilidade, hiperatividade e deficiência intelectual. A exposição crônica a baixos níveis de chumbo pode produzir déficit no desenvolvimento motor fino e mais grosseiro e no desenvolvimento cognitivo e intelectual. A detecção e o tratamento precoce da exposição ao chumbo são fundamentais para prevenir estes efeitos permanentes nas crianças.[47] As neuropatias periféricas podem ser obser-

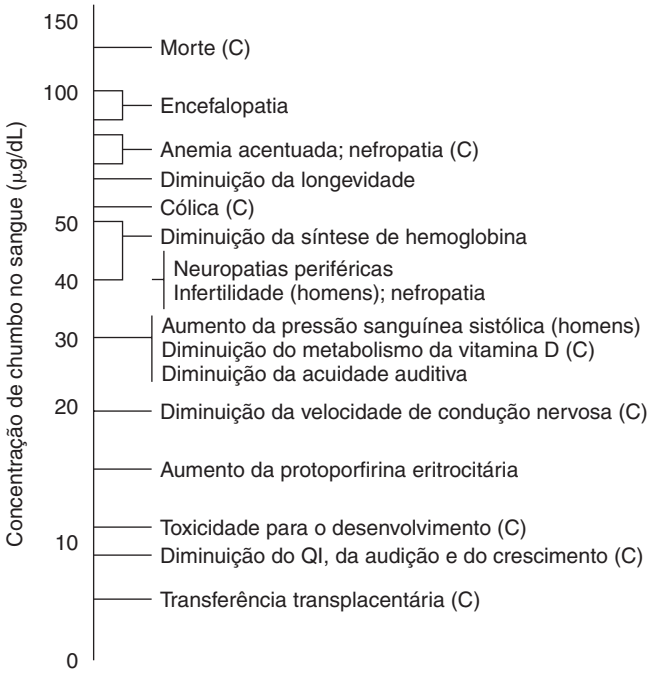


FIGURA **52-3** Sinais e sintomas da toxicidade do chumbo relacionados com as concentrações sanguíneas. As crianças são tidas como as mais sensíveis no final dos intervalos assinalados. (C) Relate as ocorrências em crianças. (Adaptado de Ellenhorn M, Schonwald S, Ordog G, *et al*: Metals and related compounds: lead. Em Cooke D, editor: *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*, ed 2, Baltimore, 1997, Williams & Wilkins.)

vadas e se manifestam como punho caído, pé caído e fraqueza muscular. Os sinais gastrintestinais, como os espasmos intestinais, podem progredir para dor abdominal grave, com o aumento ou a continuação da exposição.

A maior ameaça da intoxicação pelo chumbo é a encefalopatia, que ocorre com maior frequência em crianças. Os primeiros sinais e sintomas neurológicos desenvolvem-se como descrito anteriormente e evoluem para delírio, convulsões e coma. Um quarto dos pacientes com encefalopatia decorrente do chumbo não sobrevive e 40% dos sobreviventes ficam com disfunção neurológica grave.[66,70] O chumbo é tóxico para os rins e podem ser observados dano tubular reversível e fibrose intersticial irreversível. A exposição a longo prazo ao chumbo é classicamente associada a uma linha azul escura que aparece ao longo da margem da gengiva. Este depósito de sulfeto de chumbo é conhecido como linha de Burton e, embora seja associada à exposição ao chumbo, ela também pode ser provocada pela exposição a outros metais como prata, ferro ou mercúrio.

Para o tratamento, é fundamental a remoção do sujeito da fonte de exposição ao chumbo. Dependendo dos níveis de chumbo sanguíneo, o tratamento de quelação é estabelecido de acordo com os protocolos[23] para o tratamento de intoxicação por chumbo recomendados pelo U.S. Centers for Disease Control and Prevention e pela American Academy of Pediatrics. Succimer, edetato de cálcio dissódico, dimercaprol e penicilamina, todos são efetivos, mas diferem em vantagens de vias de administração e especificidades relativas a outros metais de traço essencial.

Ferro

As características farmacológicas do ferro são discutidas no Capítulo 30. O ferro é um metal pesado que é necessário para manter a vida e geralmente é utilizado terapeuticamente. O consumo diário de ferro de um adulto é equivalente a aproximadamente 15 a 40 mg de ferro elementar, apenas uma parte do que é absorvido. A redução de 10 mg/dia é recomendada para as crianças, com pequeno aumento adicional durante a puberdade, por causa do rápido crescimento. Entretanto, os níveis inapropriados de exposição podem levar à toxicidade significativa. A toxicidade do ferro pode ser tanto crônica quanto aguda. Mais de 2.000 casos de intoxicação por ferro são relatados nos Estados Unidos por ano. A toxicidade crônica parece ser mais comum em indivíduos que possuem predisposição genética para absorver quantidades excessivas de ferro por via oral. As mudanças patológicas incluem acúmulo de hemossiderina no fígado e no baço e hemocromatose. A deferoxamina, fármaco que atua quelando seletivamente o ferro (especialmente na forma férrica) e remove o ferro da hemossiderina, é utilizada para tratar a toxicidade crônica.

A toxicidade aguda ocorre com mais frequência em crianças, nas quais a ingestão acidental é mais provável.[27] A dose letal de sulfato ferroso para uma criança de dois anos de idade é de aproximadamente 3 g. O primeiro sinal da toxicidade oral aguda ocorre no trato gastrintestinal. Vômitos e diarreia são comuns. O vômito pode mostrar-se marrom, e as fezes podem conter sangue. Cicatrizes gástricas também podem ocorrer. A acidose e o choque ocorrem poucas horas depois. Uma fase tardia, ocorrendo 24 a 48 horas depois, é caracterizada por convulsões, colapso cardiovascular e coma. O tratamento consiste em esvaziar o conteúdo estomacal por meio de lavagem ou indução do vômito. Dar suporte ao sistema cardiovascular e aos rins pela manutenção da pressão sanguínea, do volume plasmático e da correção da acidose costuma ser necessário. A deferoxamina administrada intravenosamente ou intramuscularmente é efetiva como quelante de ferro após ser absorvida. A deferoxamina não é bem absorvida pela via oral, e a administração oral é ineficaz em prevenir a absorção do ferro do trato gastrintestinal.

Tratamento de intoxicações: quelantes de metais pesados

Os quelantes são compostos que formam complexos com os íons metálicos. A palavra *quelante* é derivada da palavra grega *chele*, que significa "garra". Uma molécula quelante liga-se a um íon metálico por meio de dois ou mais grupos de função polar, como, por exemplo, os grupos sulfidrila, carbonila, amina ou hidroxila. Estes formam ligações semelhantes às ligações das unidades funcionais das proteínas atingidas pelos íons metálicos. Por esta ação, os quelantes poupam os ligantes endógenos e promovem a eliminação dos metais como complexos quelante-metal. Dimercaprol, succimer e penicilamina são fármacos atualmente comercializados para promover a eliminação de mercúrio, chumbo e outros metais. Alguns agentes adicionais estão disponíveis para tratar as intoxicações por metais outros que não o mercúrio, como o edetato de cálcio dissódico para o chumbo, e o cádmio e a deferoxamina para o ferro. As estruturas destes quelantes são mostradas na Figura 52-4. A seletividade para os íons metálicos varia entre os quelantes. Alguns, como o edetato, removem agressivamente nutrientes metálicos vitais, como o cálcio e o zinco. Tal seletividade é importante na escolha do quelante, que deve ser compatível com o metal pesado e as circunstâncias do tratamento. A seletividade dos quelantes para os metais pesados específicos está apresentada na Tabela 52-1.

O dimercaprol (2,3-dimercapto-1-propanol) foi desenvolvido durante a II Guerra Mundial como um antídoto para o gás arsênico *lewisita*, e ficou conhecido no passado como *antilewisita britânica*. Posteriormente, o dimercaprol foi descoberto como sendo ativo quelante de vários metais pesados. O dimercaprol é preparado como solução a 10%, em veículo de óleo de amendoim (cuidado com a alergia ao amendoim!) e pode ser injetado intramuscularmente. Ele tem eficácia máxima quando administrado logo após exposição aguda ao mercúrio; entretanto, ele é útil até no mercurialismo crônico. O dimercaprol é utilizado com o edetato de cálcio dissódico em protocolos para o tratamento de intoxicação por chumbo.[23] Inicialmente, o fármaco costuma ser injetado duas a três vezes ao dia, com as doses diminuindo para uma ou duas vezes ao dia, em cerca de dez dias. O complexo dimercaprol-mercúrio (na verdade duas moléculas de dimercaprol para um único átomo de mercúrio) é eliminado na urina, que deve ser mantida alcalina para evitar a dissociação do conjugado.

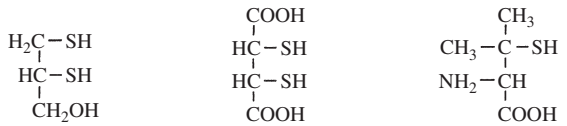
O succimer (ácido meso-2,3-dimercaptosuccínico) é estruturalmente semelhante ao dimercaprol. Este fármaco tem a vantagem

TABELA **52-1**

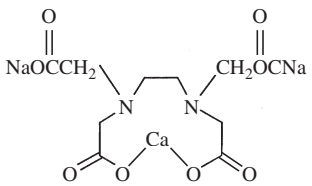
Metais e Quelantes que Aumentam a Eliminação

METAL	QUELANTE	OUTROS NOMES	ADMINISTRAÇÃO
Arsênico	Succimer; dimercaprol	Ácido dimercaptosuccínico, DMSA; 2,3-dimercapto-1-propanol, BAL	Oral; IM
Cádmio	EDTA- $CaNa_2$	Edetato de cálcio dissódico	Infusão IV
Chumbo	Succimer; dimercaprol + EDTA-$CaNa_2$; D-penicilamina	3-Mercapto-D-valina	Oral; IM + infusão IV;
Cobre	D-Penicilamina		Oral
Ferro	Deferoxamina		IM
Mercúrio	Succimer; dimercaprol; penicilamina		Oral; IM; oral

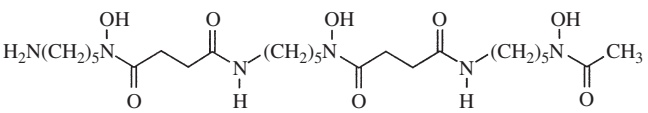
IM, Intramuscular; *IV*, intravenosa



Dimercaprol **Succimer** **Penicilamina**



Edetato de cálcio dissódico



Deferoxamina

FIGURA **52-4** Estruturas químicas dos agentes quelantes.

de ser efetivo após a administração por via oral e de ser menos tóxico do que o dimercaprol. O succimer é mais solúvel em água e é o fármaco de escolha para o tratamento de intoxicação por chumbo por sua maior especificidade para a quelação do chumbo do que o edetato de cálcio dissódico e por remover menos minerais essenciais como cálcio, cobre, ferro e zinco. A dose para a quelação do chumbo é de 10 mg/kg, a cada 8 horas, durante 5 dias, e depois 10 mg/kg a cada 12 horas durante 14 dias. Em estudos com animais, o succimer foi mais efetivo que o dimercaprol para aliviar a toxicidade aguda e prevenir a distribuição do mercúrio a partir do cloreto de mercúrio administrado oralmente, particularmente para o cérebro. Além disso, a administração oral foi mais efetiva que a administração parenteral para reduzir a retenção e a deposição nos órgãos do cloreto de mercúrio oral, provavelmente por causa da diminuição da absorção intestinal.

A penicilamina (3-mercapto-D-valina) é um quelante altamente efetivo do cobre e é de importância primária no tratamento da doença de Wilson (degeneração hepatolenticular). Embora menos efetiva contra os outros metais, a penicilamina é um fármaco frequentemente útil para os pacientes assintomáticos, com carga corporal moderada de metais, em função de sua eficácia por via oral. Em geral, 1 a 2 g/dia são administrados como necessidade para o tratamento da intoxicação por mercúrio. O complexo penicilamina-mercúrio (também envolvendo duas moléculas do fármaco para cada átomo de mercúrio) é eliminado na urina.

O complexo edetato de cálcio dissódico é um quelante para os metais divalentes e trivalentes que podem deslocar o cálcio da molécula. Tipicamente, estes metais incluem chumbo, zinco, cádmio, manganês, ferro e mercúrio. O complexo edetato de cálcio dissódico é dificilmente absorvido pelo trato gastrintestinal e é administrado intramuscular ou intravenosamente. O edetato de cálcio dissódico deve ser utilizado cuidadosamente de acordo com os protocolos dos fornecedores, porque ele pode produzir nefrotoxicidade. O edetato de cálcio dissódico pode agravar os sintomas da intoxicação grave pelo chumbo, como, por exemplo, edema cerebral e necrose tubular renal, e, em elevadas doses, pode levar à deficiência severa de zinco.

A deferoxamina é um agente quelante específico para o ferro. Ela está disponível apenas para administração parenteral. A via preferida é a intramuscular; o tratamento da intoxicação aguda por ferro envolve 1 g, como dose inicial, seguida por 500 mg a cada 4 a 12 horas, conforme a necessidade com base na resposta clínica.

Tratamento de intoxicação por mercúrio

O tratamento depende do tipo de intoxicação por mercúrio. A exposição ao mercúrio elementar ou inorgânico pode ser tratada com dimercaprol (elevados níveis de mercúrio) ou penicilamina (baixos níveis de mercúrio). A hemodiálise pode ser necessária para proteger os rins. O succimer também é efetivo. Para os mercúrios orgânicos de cadeia curta, como o metilmercúrio, o tratamento com os agentes quelantes é ineficaz, e o dimercaprol é contraindicado porque ele concentra o mercúrio no cérebro. A hemodiálise é ineficaz. O metilmercúrio possivelmente pode ligar-se no intestino a uma resina de politiol.

Gases

Talvez nenhuma outra questão sobre poluição tóxica desperte tanto interesse universal como a poluição do ar, porque os poluentes gasosos estão dispersos por grandes regiões e a exposição à inalação é insidiosa. Grandes esforços regulatórios são dedicados a diminuir os poluentes do ar pelo Clean Air Act (lei americana), e informações gerais sobre assuntos importantes no controle da poluição do ar estão disponíveis na *internet*.[78] A U.S. Environmental Protection Agency (EPA) utiliza seis "poluentes padrões" como indicadores da qualidade do ar e estabeleceu as concentrações máximas de cada um para prevenir os efeitos adversos na saúde humana. Os quatro gases poluentes padrões são discutidos a seguir; e os dois poluentes restantes são o chumbo transportado pelo ar e o material particulado fino com 10 μm de diâmetro ou menor.

Monóxido de carbono

A origem do CO, gás incolor e inodoro, é a combustão incompleta do carbono. A toxicidade do CO resulta da sua combinação com a Hb e da exclusão do oxigênio a partir deste mecanismo vital

de transferência do oxigênio. O CO apresenta afinidade pela Hb 210 a 300 vezes maior que o oxigênio, e o complexo resultante com o ferro heme reduzido, o CO-Hb, é incapaz de combinar-se com o oxigênio.[86] A relação entre os níveis de CO do ar e os níveis de CO-Hb no sangue pode ser prevista pela equação de Coburn-Foster-Kane;[72] e os sintomas típicos associados aos diferentes níveis de CO-Hb estão apresentados na revisão de Von Burg.[86] O efeito do CO-Hb na dissociação do oxigênio é mostrado na Figura 52-5.

Ozônio

O ozônio (O_3) é um gás inodoro e incolor, composto por três átomos de oxigênio. Tipicamente, o O_3 não é emitido no ar, mas é produzido ao nível do solo pelas reações fotoquímicas entre os óxidos de nitrogênio e os compostos orgânicos voláteis na presença de calor e luz do sol. O O_3 ocorre naturalmente na estratosfera (a aproximadamente 16 a 32 quilômetros acima da Terra) e forma uma barreira protetora que absorve os raios ultravioletas nocivos do sol. Na atmosfera inferior da Terra e no nível do solo, o O_3 é considerado prejudicial à saúde por causa de seus efeitos oxidativos. Por causa da sua relativa insolubilidade, o O_3 inspirado é transportado para o interior do pulmão, onde oxida as membranas dos alvéolos. Ele irrita as vias aéreas do pulmão e provoca inflamação, redução da capacidade pulmonar e aumento da suscetibilidade a doenças respiratórias, como, por exemplo, pneumonia e bronquite. Outros sintomas incluem dificuldade em respirar, tosse e dor durante a respiração profunda. Os produtos de oxidação resultantes das reações do O_3 com as proteínas ou os lipídeos pulmonares iniciam numerosas respostas celulares, incluindo a produção de citocinas e a expressão de moléculas de adesão. Estas respostas estimulam o influxo de células inflamatórias para o pulmão na ausência de desafio patogênico, resultando na modificação das junções celulares oclusivas, no aumento da permeabilidade pulmonar e no desenvolvimento de edema.[55] Os indivíduos com problemas respiratórios preexistentes, como asma ou doença pulmonar obstrutiva crônica, são mais vulneráveis. A exposição frequente ao poluente O_3 por vários meses pode provocar lesão pulmonar permanente.

Dióxido de enxofre

O dióxido de enxofre (SO_2) é um gás incolor com odor pungente e irritante. É utilizado como agente conservante de frutas, verduras e hortaliças, desinfetante em adegas e cervejarias e um agente branqueador nas indústrias de papéis e têxteis. Ele é produzido como poluente do ar pelas indústrias, como as usinas de energia elétrica que queimam carvão com elevado teor de enxofre, e é um grande responsável pelo impacto na saúde pública e ambiental da chuva ácida.[44] Em contraste com as propriedades e os locais de impacto do O_3, o SO_2 é altamente solúvel em líquidos aquosos e afeta o trato respiratório superior. Em caso de dissolução, forma ácida sulfuroso, que é extremamente irritante para os tratos nasofaríngeo e respiratório. A exposição aguda provoca ressecamento do nariz e da garganta e diminuição do volume respiratório corrente. Ocorrem tosse, espirros, engasgos e corrimento nasal. Em Odontologia, a exposição crônica a níveis que causam esses sintomas foi associada às cáries dentárias e às alterações na gengiva e no periodonto. Os pacientes registram rápida destruição dentária, perda de restaurações e aumento da sensibilidade dos dentes a mudança de temperatura.[87]

Óxidos de nitrogênio

O dióxido de nitrogênio (NO_2) é um gás de cor acastanhada, altamente reativo, que está presente em toda atmosfera urbana. O principal mecanismo para a formação do NO_2 na atmosfera é a oxidação do poluente aéreo primário, o óxido nítrico (NO). As misturas de óxidos de nitrogênio (NO_x) possuem um papel relevante, junto com os hidrocarbonetos orgânicos voláteis, nas reações atmosféricas complexas que produzem o O_3 e são importantes

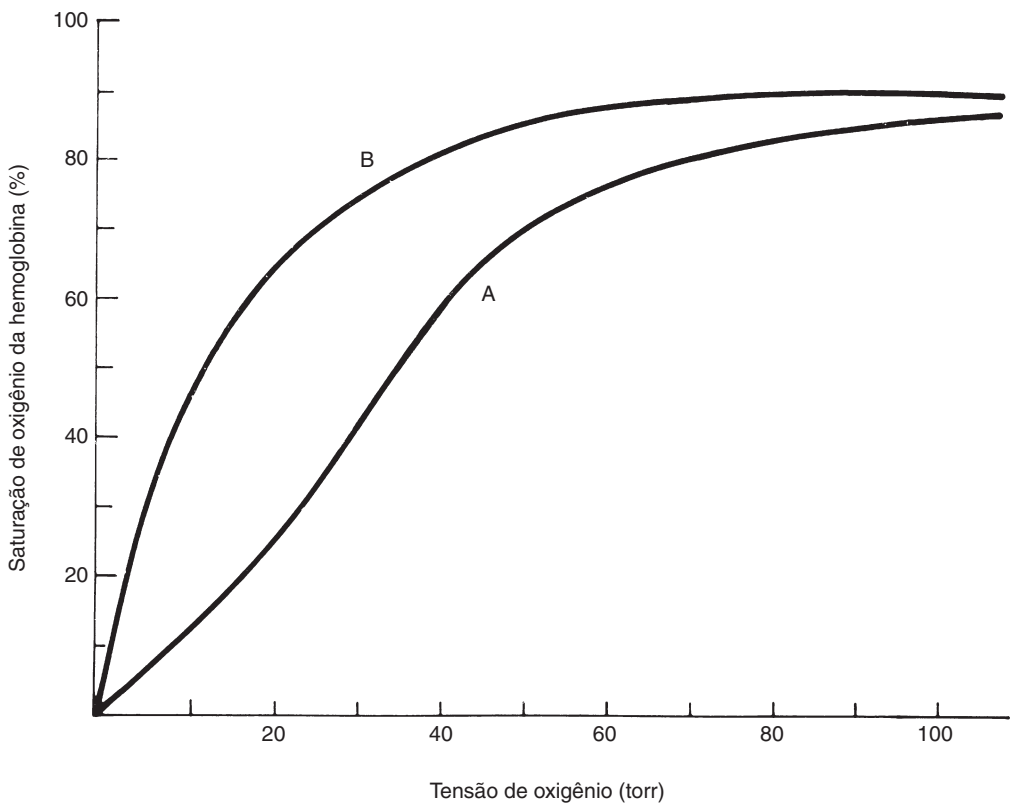


FIGURA **52-5** Efeito do monóxido de carbono na dissociação do oxigênio. *Curva A* representa a curva de dessaturação normal para a oxihemoglobina e mostra que metade do oxigênio ligado está disponível para os tecidos conforme a pressão parcial de oxigênio (PO_2) diminui para pouco mais de 30 mm Hg (~ 30 torr). Na presença de 50% de carboxi-hemoglobina (*curva B*), a PO_2 deve diminuir para o valor de hipóxica de 10 mm Hg antes que um percentual semelhante de oxigênio seja liberado dos sítios de ligação da hemoglobina.

precursores da chuva ácida. O NO_2 é relativamente insolúvel em meio aquoso e se decompõe em água para formar o ácido nítrico (HNO_3) e o NO, um potente vasodilatador. Quando inspirado, ele alcança o interior dos pulmões. O NO_2 pode provocar bronquite, pneumonia, edema pulmonar hemorrágico e lesão alveolar difusa. A exposição também parece reduzir a resistência às infecções respiratórias. A exposição aguda aos óxidos de nitrogênio provoca uma condição relativamente rara conhecida como *doença do silo cheio*. A maioria dos casos envolve trabalhadores agrícolas jovens, saudáveis, que entram em silos recém-preenchidos com silagem de milho sem ventilação adequada. A característica mais comum é a dispineia, mas a doença foi fatal em 5 de 20 casos revisados.[94]

Líquidos e Vapores

O líquido orgânico que apresenta o maior risco para os seres humanos é o etanol. O perfil toxicológico deste composto é único entre os líquidos orgânicos e está apresentado em detalhes juntamente com outros alcoóis alifáticos no Capítulo 43. São considerados nesta parte os solventes orgânicos, incluindo os hidrocarbonetos e os compostos clorados, e o metilmetacrilato (por causa da sua utilização frequente em Odontologia). A Figura 52-6 mostra as estruturas dos compostos discutidos a seguir.

Solventes

Embora a exposição temporária aos solventes possa ocorrer em casa, a exposição mais significativa costuma ocorrer no local de trabalho. A exposição mais comum ocorre por meio da inalação; a absorção cutânea também é via frequente de entrada dos mesmos. A absorção do trato gastrintestinal é variável. Os compostos que são bem absorvidos, como o benzeno ou o tolueno, podem produzir significativa toxicidade sistêmica. Outros, como a nafta ou a gasolina, não são bem absorvidos. O principal risco da ingestão é a possibilidade de pneumonite como resultado da êmese e da aspiração.

Independentemente do local de absorção, a grande solubilidade lipídica deste grupo de compostos permite que os mesmos atravessem a barreira hematencefálica com facilidade. Os indivíduos expostos a elevadas concentrações de solventes orgânicos muitas vezes apresentam profunda depressão do SNC. A exposição crônica a baixas concentrações desses produtos químicos produz efeitos tóxicos característicos dos compostos individuais.

Solventes clorados

O diclorometano, normalmente conhecido como cloreto de metileno, é um solvente comum em removedores de tintas e é utilizado para a extração líquido-líquido em laboratórios. A toxicidade aguda é provocada por depressão do SNC, e pode resultar em morte. Os sintomas incluem confusão mental, fadiga, letargia, dor de cabeça e dor no peito. O diclorometano é metabolizado para monóxido de carbono. Evidências de sua carcinogenicidade, obtidas em camundongos, parecem estar relacionadas com os metabólitos tóxicos formados pela glutationa-S-transferase e podem ser específicos para a atividade e localização muito elevada desta enzima nestas espécies.[35]

O tetracloreto de carbono é metabolizado no fígado para um metabólito altamente reativo (um radical livre) que, na presença de oxigênio, reage com proteínas e lipídeos. A hepatotoxicidade resultante pode demorar dias para desenvolver-se e é acompanhada por toxicidade renal grave. Os compostos que aumentam a taxa de biotransformação do tetracloreto de carbono, como os indutores da enzima do citocromo P450, aumentam o perigo de toxicidade. As substâncias que inibem o seu metabolismo são protetoras.

De maneira semelhante, o percloroetileno (também conhecido como tetracloroetileno) foi encontrado como sendo capaz de produzir metabólitos reativos, pelos quais há produção de toxicidade renal. Esse composto também foi associado ao aumento do risco de câncer de boca, laringe e esôfago em trabalhadores ocupacionalmente expostos ao processo de limpeza a seco que utiliza o percloroetileno.[85]

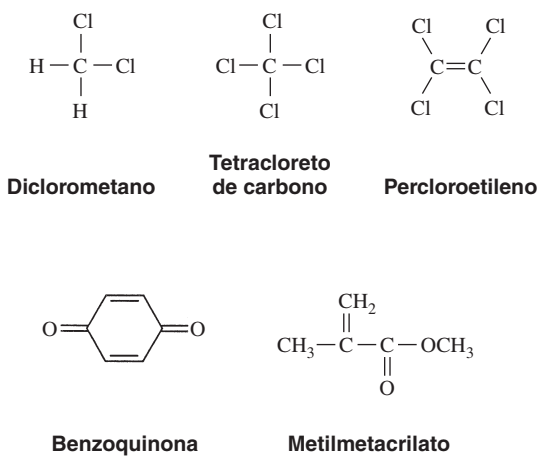


FIGURA **52-6** Estruturas químicas de solventes clorados, da benzoquinona (metabólito do benzeno) e do plástico acrílico (monômero metilmetacrilato).

Benzeno

O benzeno é outro solvente industrial bastante utilizado, encontrado com frequência em destilados do petróleo como a gasolina. É considerado agente causador de leucemia em humanos, provavelmente por meio dos metabólitos ativos hidroquinona ou benzoquinona formados na oxidação.[38]

Metilmetacrilato

O metilmetacrilato é amplamente utilizado em Odontologia para a produção de próteses e na medicina ortopédica como agente cimentante. Embora devidamente conservado em polímeros de metilmetacrilato, que parecem ser biologicamente inertes, numerosos efeitos adversos foram associados aos monômeros. A exposição aos monômeros pode levar à toxicidade e a reações alérgicas.[14] Redução leve e temporária na pressão sanguínea foi ocasionalmente relatada quando o metilmetacrilato foi utilizado para cimentar próteses ortopédicas. A hipótese, nestes casos, foi que os efeitos foram provocados pela absorção de monômeros pelos vasos sanguíneos dos pacientes. Os efeitos adversos também foram relatados por funcionários em salas de operação, onde, em função de misturas impróprias, concentrações superiores a 200 ppm foram apuradas. Os cirurgiões desenvolvem dermatite de contato e parestesias,[30] e os enfermeiros relataram vertigens, náuseas e vômitos.

Levantamento nos laboratórios odontológicos sugere que estes foram expostos a concentrações mais moderadas (≤ 5 ppm) de monômeros,[12] embora as concentrações de pico possam ser o dobro desta quantidade.[56] Embora as concentração às quais os técnicos de prótese dentária são expostos sejam moderadas, um estudo sobre técnicos de prótese dentária sugeriu que a absorção cutânea do monômero, resultado de mergulhar os dedos no líquido para facilitar e melhorar o acabamento da superfície do polímero, provocou diminuição localizada da condução nervosa.[67] Outros estudos encontraram mais neuropatias generalizadas atribuídas à exposição ao metilmetacrilato em técnicos de prótese dentária.[18,65] Além disso, as reações cutâneas foram relatadas a partir de monômeros e polímeros de metacrilato "conservados".[46,59]

Numerosos estudos confirmaram, mais recentemente, que as resinas e os compostos odontológicos liberam metilmetacrilato e muitos componentes semelhantes ao plástico que são conhecidos por terem potencial para causar efeitos de desregulação endócrina.[1,40,74,88] O termo *desregulação endócrina* refere-se a alterações na biossíntese natural, no metabolismo ou na ocupação dos receptores de hormônios, como o estrógeno e a testosterona. Muitos destes compostos que causam desregulação endócrina, encontrados em materiais de preenchimento odontológico, são monômeros não conservados, como o bisfenol A (BPA) e o bisfenol A glicidilmetacrilato (Bis-GMA), e os compostos quimicamente relacionados, como os ftalatos.

Embora pouco se conheça definitivamente sobre os efeitos da exposição a doses baixas desses componentes dos compostos e selantes odontológicos, existem evidências do seu potencial para

os efeitos detectáveis nos sistemas metabólicos dos seres humanos. Muitas destas evidências são de modelos animais e de estudos com humanos *in vitro*, e pouca ou nenhuma pesquisa relatou a utilização de estudos *in vivo* para examinar estes potenciais efeitos. Os potenciais efeitos sistêmicos da desregulação endócrina do organismo são bem abrangentes e de importância biológica. Podem incluir defeitos no desenvolvimento, alterações comportamentais, problemas de fertilidade e efeitos cancerígenos. Não há estudos de segurança ou ensaios clínicos aleatórios em seres humanos para examinar os efeitos potenciais da exposição de doses baixas destas substâncias, como a que se pode obter a partir de fontes odontológicas, mas dados disponíveis sugerem que esta exposição produza efeitos mínimos, se existirem.

Pesticidas

Os pesticidas representam um segmento único de produtos químicos comercializados porque esses produtos são planejados e produzidos para os seus efeitos tóxicos. Esforços consideráveis têm sido dedicados ao conceito de toxicidade seletiva, no qual os produtos são desenvolvidos com os objetivos de ação tóxica às pragas, enquanto fornecem alguma vantagem para as outras espécies. Nos Estados Unidos, os pesticidas são regulados pelo Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA),[80] que delega a autoridade reguladora para a EPA. Antes de um pesticida poder ser legalmente utilizado, ele deve ser registrado no Office of Pesticide Programs (OPP). O registro dos pesticidas é o processo pelo qual o EPA examina os ingredientes de um pesticida; o local ou a cultura agrícola no qual ele será utilizado; a quantidade, o tempo e a frequência da sua utilização; e o armazenamento e as práticas de eliminação. O OPP da EPA avalia cada pesticida para garantir que não ocorra nenhum efeito adverso nos seres humanos, nas espécies que não são alvo ou no ambiente, dentro das condições de uso especificadas antes do registro inicial; depois de alguns anos, os pesticidas previamente registrados são submetidos a um recadastramento para avaliar os efeitos na saúde, conforme novas informações tornam-se disponíveis.

Dependendo da toxicidade do produto comercializado, os pesticidas são registrados para utilização pública em geral ou são classificados para a utilização restrita, somente por meio de um aplicador de pesticida certificado ou sob a supervisão direta de um aplicador certificado. Os pesticidas apresentam uso residencial ou institucional se o produto, na diluição para uso, apresentar DL_{50} oral de 1,5 g/kg ou menos, e restrito para outras utilizações se o produto, como diluído para uso, apresentar DL_{50} oral de 50 mg/kg ou menos.

Certos pesticidas foram proibidos ou rigorosamente restritos para a exportação ou importação pelos auspícios do United Nations Environment Programme e da Food and Agriculture Organization, que desenvolveram diretrizes internacionalmente aceitas para a troca de informações sobre os produtos químicos industriais e os pesticidas proibidos ou rigorosamente restritos. Estas diretrizes eventualmente evoluem para a United Nations Rotterdam Convention no Prior Informed Consent Procedure, que lista os pesticidas proibidos ou restritos.[77]

O Food Quality Protection Act[81] de 1996 alterou a FIFRA para exigir a avaliação da segurança dos pesticidas com a consideração dos potenciais riscos da exposição agregada das vias não alimentar e alimentar. A partir deste mandato, os registros dos pesticidas estão sendo revisados. O estado atual dos pesticidas está disponível no formato eletrônico em um *site* da *internet*[82] que o OPP da EPA mantém com informações abrangentes relativas a utilização dos pesticidas, regulação, fontes de dados, alerta aos consumidores e materiais educacionais. O OPP da EPA também apoiou a produção de um manual, disponível eletrônicamente,[62] que é destinado a fornecer aos profissionais de saúde informações atualizadas sobre os perigos dos pesticidas para a saúde.

Inseticidas

A maioria dos inseticidas de uso comum do público atualmente pode ser dividida em duas classes, com base no seu modo de ação tóxica: anticolinesterásicos, caracterizados por sua ação inibitória sobre a acetilcolinesterase, e os inseticidas piretroides, assim chamados por sua origem como extrato de piretro de flores do gênero *Chrysanthemum*. Os inseticidas organoclorados, como o DDT, foram amplamente utilizados de 1945 a 1969, mas foram proibidos para uso nos Estados Unidos por causa de seus efeitos adversos, incluindo sua persistência biológica e ambiental, biomagnificação por meio da dieta em tecidos lipídicos dos organismos superiores, interação demonstrada com os receptores de estrógeno e propriedades indutoras de enzimas.

Os inseticidas anticolinesterásicos são análogos de ésteres de organofosfato ou de metilcarbamato. As estruturas representativas são mostradas na Figura 52-7. O mecanismo de ação dos fármacos anticolinesterásicos é descrito em maiores detalhes no Capítulo 8. Estes compostos inibem a ação hidrolítica do sistema enzimático essencial do sistema nervoso, a acetilcolinesterase.[54,61] Os anticolinesterásicos interagem com a enzima de maneira semelhante ao substrato endógeno, mas com números de circulação com várias ordens de grandeza menor que o substrato, a acetilcolina. Essa interação leva à fosforilação ou carbamilação da enzima e inativa a sua função fisiológica. A intoxicação resulta em grande excesso de acetilcolina nos receptores colinérgicos dos nervos autonômicos, nas junções neuromusculares, na medula da glândula suprarrenal e no SNC.

Cerca de 100 inseticidas da classe organofosfato estão atualmente em uso nos Estados Unidos. Muitos são análogos do ácido fosforotioico; estes são preferencialmente ativados nos insetos para homólogos de fosfato pelos mecanismos oxidativos. Exemplo clássico de diferenças na toxicidade dos homólogos de organofosfato *tio versus oxo* é demonstrado pela parationa (DL_{50} oral de 13 mg/kg para ratos)[32] *versus* a paraoxona (DL_{50} oral de 1,8 mg/kg para ratos).[60] O respeitável composto malationa tem sido amplamente utilizado para aplicações não agrícolas, enquanto clorpirifós, diazinona, parationa e terbufós estão atualmente restritos à utilização somente por aplicadores certificados.

De aproximadamente 22 metilcarbamatos em utilização, a carbarila (DL_{50} oral de 250 mg/kg para ratos)[84] tem sido mais amplamente utilizada em aplicações em residências e jardins. Ela é relativamente atóxica para os mamíferos, mas é altamente tóxica para as abelhas. Ao contrário, o aldicarbe, um metilcarbamato projetado com dimensões moleculares com base na acetilcolina,

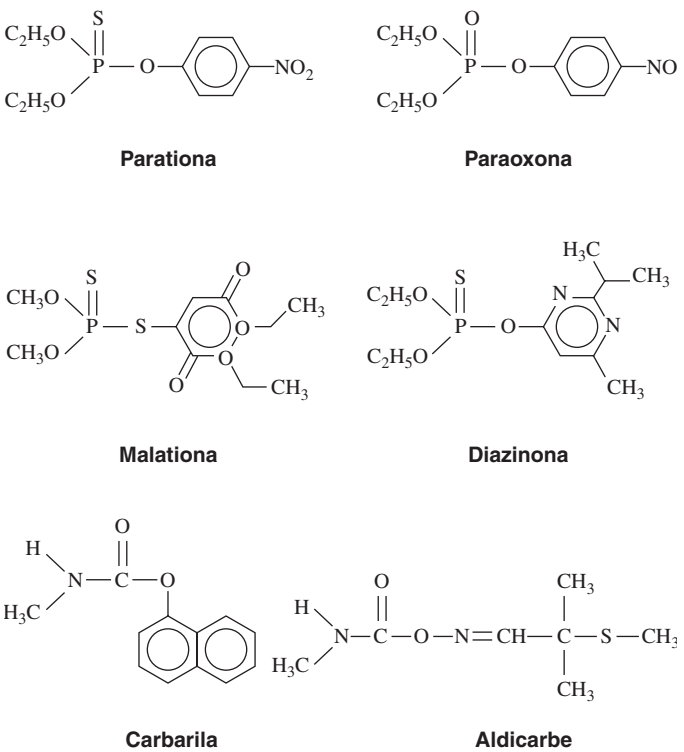


FIGURA **52-7** Estruturas químicas de inseticidas anticolinesterásicos organofosfatados e metilcarbamatos.

é muito mais tóxico para os mamíferos (DL_{50} de aproximadamente 1 mg/kg).[63] O aldicarbe está disponível somente para os aplicadores certificados; é aplicado no solo e retomado para a ação sistêmica nas plantas. O tratamento da intoxicação aguda por anticolinesterásicos organofosfatos ou metilcarbamatos envolve a utilização liberal de fármacos anticolinérgicos, particularmente a atropina, para antagonizar os sinais colinérgicos muscarínicos. A pralidoxima tem sido utilizada com êxito para reverter a inibição da colinesterase quando utilizada precocemente em casos de intoxicação por organofosfato, mas pode agravar a intoxicação por inseticidas metilcarbamatos.[43]

Os piretroides consistem em um grupo de compostos naturais ou sintéticos que modificam as propriedades de canais iônicos nos nervos. Os piretroides mantêm os canais de Na^+ abertos por períodos prolongados, levando à hiperexcitação do sistema nervoso. Estes compostos produzem a atividade repetida do nervo, particularmente nos nervos sensitivos, junto com a despolarização da membrana, aumentando a liberação de neurotransmissores, com eventual bloqueio da excitação. Estas ações ocorrem como consequência do prolongamento da corrente do íon Na^+ em canais de Na^+ dependentes de voltagem. Os piretroides possuem toxicidade bastante seletiva para os insetos com relação aos mamíferos. Eles são inseticidas de contato com a rápida propriedade de "derrubar".

Os piretroides naturais (piretrina I, piretrina II) são de meia-vida curta, como consequência da rápida oxidação e da fotodegradação no ambiente, e são rapidamente hidrolisados ou oxidados quando administrados por via oral. Estas propriedades têm resultado na rápida aceitação com riscos mínimos de utilização, mas as desvantagens são a curta duração de ação e os custos do isolamento do produto natural. Os piretroides sintéticos são destinados a serem mais persistentes. Incluem dois tipos, determinados pela presença ou ausência de uma função ciano; dois exemplos são mostrados na Figura 52-8. Destes, a permetrina é estável à luz e apresenta baixa toxicidade em mamíferos adultos, mas é mais tóxica para recém-nascidos, que possuem mecanismos hidrolítico e oxidativo subdesenvolvidos (DL_{50} oral de 1.500 mg/kg para ratos adultos, 340 mg/kg para ratos de 8 dias de idade).[9] Outros substitutos análogos sintéticos com um grupo ciano são mais tóxicos. A cipermetrina, um ciano homólogo da permetrina, permite comparações do efeito da modificação do ciano (DL_{50} oral de 250 mg/kg para ratos adultos, 14,9 mg/kg para ratos de 8 dias de idade).[9] A exposição ocupacional aos inseticidas piretroides leva à parestesia temporária e irritações respiratórias. O tratamento geralmente é de suporte.

Os inseticidas organoclorados, anteriormente muito utilizados, são atualmente apenas de importância histórica nos Estados Unidos, mas alguns ainda são utilizados em outras regiões do mundo por causa de seus baixos custos, estabilidade e eficácia. A Figura 52-9 mostra as estruturas de alguns destes inseticidas organoclorados. O Prêmio Nobel de Fisiologia e Medicina de 1948 foi dado a Paul Mueller, que descobriu as propriedades inseticidas do protótipo, DDT. O DDT é um membro da subclasse diclorodifeniletano dos inseticidas organoclorados, mas atualmente é restrito sob o procedimento do UN PIC (Prior Informed Consent).[77] A estrutura da subclasse ciclodieno clorada inclui o clordano, a dieldrina e o heptacloro, que também são restritos sob o procedimento do UN PIC. A clordecona e o mirex representam outro subgrupo exclusivo de estruturas C10 altamente cloradas, semelhantes a jaulas, que apresentam uso restrito. Os compostos tipo hexaclorociclohexanos incluem o lindano, um específico isômero inseticida, que ainda é utilizado em xampus Kwell® e em cremes tópicos como ectoparasiticida e ovicida para caranguejos e piolhos e em algumas residências e jardins como produto de controle de pragas.

As ações tóxicas dos organoclorados, semelhantes aos piretroides, alteram a condução nos canais iônicos dos nervos. O DDT altera a permeabilidade dos íons Na^+ e K^+, as funções da adenosina trifosfatase (ATPase) dependentes de Na^+ e dependentes de K^+ e as funções da ATPase dependentes de Ca^{++}, e a inibição da calmodulina nos nervos. Estas ações reduzem a taxa de repolarização da membrana do nervo e aumentam a sensibilidade a pequenos estímulos. Os ciclodienos clorados são diferentes porque as suas ações parecem ser mais localizadas dentro do SNC. Estes compostos inibem a ATPase dependente de Na^+ e dependente de K^+ e a ATPase dependente de Ca^{++} e atuam como antagonistas do ácido γ-aminobutírico, produzindo uma excitação neurotóxica descontrolada.[21]

Fumigantes

Os fumigantes podem ser gases, líquidos voláteis ou sólidos que liberam gás tóxico no tratamento com água ou ácido. Tipicamente, os fumigantes não são seletivos na toxicidade; particularmente, são utilizados por suas propriedades asfixiantes, altamente reativas ou citotóxicas. Os exemplos de fumigantes gasosos incluem o dióxido de carbono, que é um asfixiante relativamente atóxico; o óxido de etileno, amplamente utilizado como agente esterilizante em indústrias de saúde; e o brometo de metila, anteriormente muito utilizado como fumigante de solo, mas que deixou de ser usado por ser um agente depletor de ozônio. Os líquidos incluem o dibrometo de etileno, o bromocloropropano, o 1,3-dicloropropano e o formaldeído. Os sólidos que liberam gases tóxicos para a fumigação são o fosfeto de zinco e o fosfeto de alumínio, que produzem a fosfina tóxica. Muitos fumigantes formam derivados covalentes com estruturas proteicas importantes, incluindo as enzimas. O 1,2-dibromo-3-cloropropano, talvez a toxina testicular ocupacional mais bem conhecida, foi proibida por causa desta ação. Os

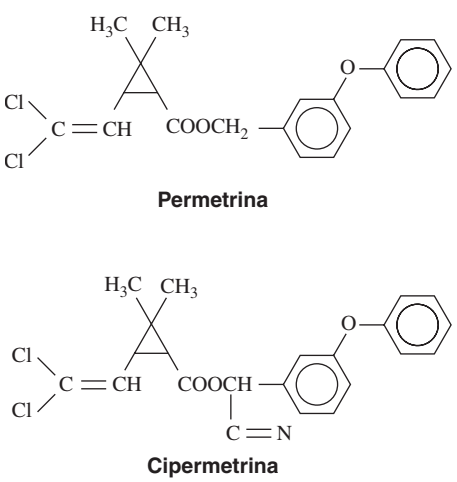


FIGURA **52-8** Estruturas químicas de vários inseticidas piretroides sintéticos.

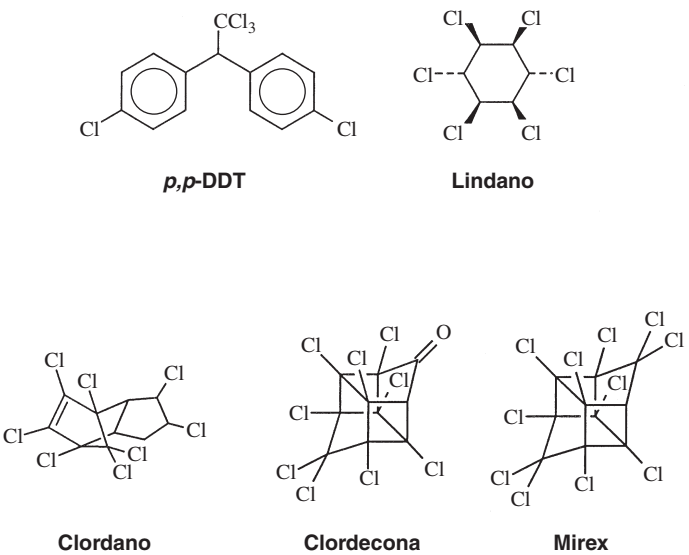


FIGURA **52-9** Estruturas químicas de vários inseticidas organoclorados.

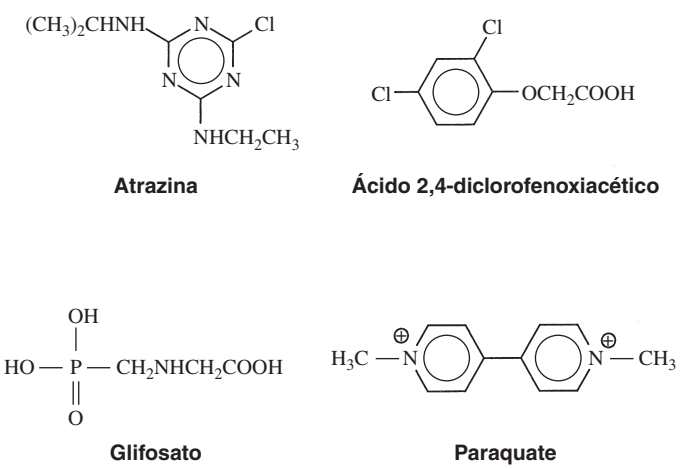
efeitos tóxicos dos fumigantes foram revisados com atenção particular para as atividades mutagênicas.[28]

Herbicidas

Os herbicidas são o tipo de pesticida mais usado. Dada a ampla utilização destes pesticidas com aparentes riscos relativamente baixos na utilização normal, alguns herbicidas de uso comum são apresentados, com a sua seleção fundamentada na grande utilização ou na evidência de toxicidade significativa. As pesquisas empenhadas pelos cientistas de cultura agrícola nas últimas décadas têm produzido diversas estruturas, muitas das quais oferecem toxicidade seletiva contra as ervas daninhas, enquanto poupa as culturas agrícolas econômicas. Um exemplo é a utilização de herbicidas na produção de grãos "não cultivados", na qual os campos são pulverizados para matar as gramíneas, e as sementes são plantadas sem a necessidade de arar os campos. As estruturas de alguns herbicidas estão ilustradas na Figura 52-10.

A atrazina é um membro da classe dos produtos químicos semelhantes aos compostos conhecidos como herbicidas triazina que bloqueiam a fotossíntese nas plantas. A atrazina é um dos pesticidas agrícolas mais utilizados nos Estados Unidos. Aproximadamente 40 mil toneladas do ingrediente ativo da atrazina são aplicadas anualmente para controlar as ervas daninhas folhosas nos campos de milho e sorgo, nos gramados e nas relvas, e após a produção de trigo. Estudos epidemiológicos com trabalhadores expostos em fábricas de produtos químicos e nas populações agrícolas não mostraram incidência significativa de doenças relacionadas com a utilização da atrazina, e pouca toxicidade aguda é evidenciada em tentativas de suicídio com a atrazina. A atrazina foi submetida à revisão, entretanto, para o recadastramento pela Health Effects Division da EPA.[79] Esta decisão para o recadastramento baseou-se no elevado volume de utilização, na persistência da atrazina na superfície e na água subterrânea, e nas pesquisas mais recentes, indicando que a atrazina diminui a secreção do hormônio hipotalâmico liberador de gonadotrofina em ratos. Um trabalho anterior[11] indicou que a atrazina administrada por gavagem em elevadas doses alterou os níveis séricos do hormônio luteinizante e da prolactina em duas linhagens de ratos fêmeas pela alteração do controle hipotalâmico destes hormônios. Estudos subsequentes com concentrações mais relevantes em anfíbios não demonstrou que a atrazina afete contrariamente o desenvolvimento das gônadas nos anfíbios.[79]

O glifosato possui atividade herbicida de amplo espectro, às vezes chamado de "matador total", contra ampla variedade de ervas daninhas. O glifosato destrói as plantas pela inibição de uma enzima essencial da planta envolvida na biossíntese de compostos aromáticos, que não está presente em outras formas de vida além das plantas. Como resultado, sob utilização normal, o glifosato é praticamente atóxico para as espécies de mamíferos, os organismos aquáticos e as aves. A irritação das membranas da mucosa oral e do trato gastrintestinal é frequentemente relatada com a ingestão do concentrado. Outros efeitos registrados foram a disfunção pulmonar, oligúria, acidose metabólica, hipotensão, leucocitose e febre. Várias análises, que indicaram ausência de toxicidade do glifosato em estudos a longo prazo com animais, já estão resumidas.[90]



Atrazina **Ácido 2,4-diclorofenoxiacético**

Glifosato **Paraquate**

FIGURA **52-10** Estruturas químicas de vários herbicidas.

Os compostos clorofenoxi, representados pelo ácido 2,4-diclorofenoxiacético (2,4-D) e pelo ácido 2-(2-metil-4-clorofenoxi) propiônico, são utilizados para controlar ervas daninhas folhosas. Eles atuam como estimulantes do crescimento descontrolado nas plantas por mimetizar e interromper as ações dos reguladores do crescimento das plantas, como o ácido indolacético. Em animais, o 2,4-D apresenta vários mecanismos de toxicidade, incluindo o desacoplamento da fosforilação oxidativa, a danificação de membranas celulares e a alteração do metabolismo da acetilcoenzima A. A ingestão de doses elevadas pode causar náuseas, sangramento gastrintestinal, hipotensão, espasmos e rigidez muscular, acidose metabólica e insuficiência renal. A significativa exposição dérmica ou a inalação ocupacional estão associadas à progressiva neuropatia periférica sensitiva e motora.[8] Um análogo, o ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético (2,4,5-T), foi retirado de utilização nos Estados Unidos em 1979 por causa de sua contaminação com o subproduto tóxico, 2,3,7,8,-tetraclorodibenzodioxina, como observado previamente. O Agente Laranja, o famoso herbicida utilizado na Guerra do Vietnã, foi uma mistura 50:50 de 2,4-D e 2,4,5-T.

Os compostos nitrofenólicos anteriormente utilizados como herbicidas, como o dinitrocresol e o dinitrofenol, são altamente tóxicos para seres humanos e animais, com valores de DL_{50} na faixa de 25 a 50 mg/kg.[62] Estes estimulam o metabolismo energético nas mitocôndrias pelo desacoplamento da fosforilação oxidativa; isto leva à hipertermia, provocando intensa sudorese, febre, sede e taquicardia. Por causa desta toxicidade, os registros para a utilização dos herbicidas de dinitrocresol e de dinitrofenol e de compostos semelhantes foram cancelados. Ao contrário, certos herbicidas dinitroaminobenzenos, incluindo a butralina, a orizalina e a pendimetalina, e os derivados do fluorodinitrotoluidina, como a benfluralina, a dinitramina, a flucloralina e a trifluralina, não desacoplam a fosforilação oxidativa nem produzem metemoglobinemia. Estes herbicidas inibem a divisão celular nas plantas. Os valores da DL_{50} oral aguda são iguais ou maiores do que da flucloralina (1.500 mg/kg), e alguns são maiores do que 10.000 mg/kg.

O paraquate é o mais importante herbicida dipiridil para se levar em consideração porque apresenta toxicidade pulmonar específica, grave e prolongada. O paraquate exibe sua toxicidade particular e única (DL_{50} em seres humanos de aproximadamente 3 a 5 mg/kg)[62] em parte por causa do seu acúmulo seletivo nos tecidos pulmonares através de um sistema de transporte diamino localizado no epitélio alveolar. Além disso, o paraquate está envolvido em uma reação de redução-oxidação cíclica de único elétron que atinge os lipídeos insaturados nas membranas para formar peróxidos de lipídicos.[71] A destruição oxidativa e o subsequente desenvolvimento de lesões fibróticas durante o processo de reparo tecidual levam a grave diminuição da função pulmonar, anoxia e morte dias após a ingestão do paraquate. A abrangente investigação de Ellenhorn e associados[24] apresenta planos farmacocinéticos indicando a probabilidade de sobrevivência ou de morte com base nas concentrações sanguíneas *versus* o tempo após a ingestão.

Predicidas

Os predicidas são pesticidas utilizados para controlar os animais predadores, como, por exemplo, as populações de coiotes, raposas e cães selvagens que são os prováveis agressores de gado, aves ou de espécies ameaçadas, ou que são vetores de doenças transmissíveis. O cianeto de sódio, que libera cianeto de hidrogênio, é um destes predicidas, e este é o único registrado atualmente para utilizar o cianeto de sódio como pesticida. Por causa de sua toxicidade extrema, o cianeto de sódio está restrito para utilização somente pelos aplicadores treinados. O cianeto inativa a fosforilação oxidativa celular pela sua ligação com o Fe^{+} no complexo citocromo $a\text{-}a_3$. A incapacidade das células para utilizar o oxigênio, particularmente no cérebro e no coração, é rapidamente fatal para os animais de sangue quente. A terapia para as intoxicações envolve

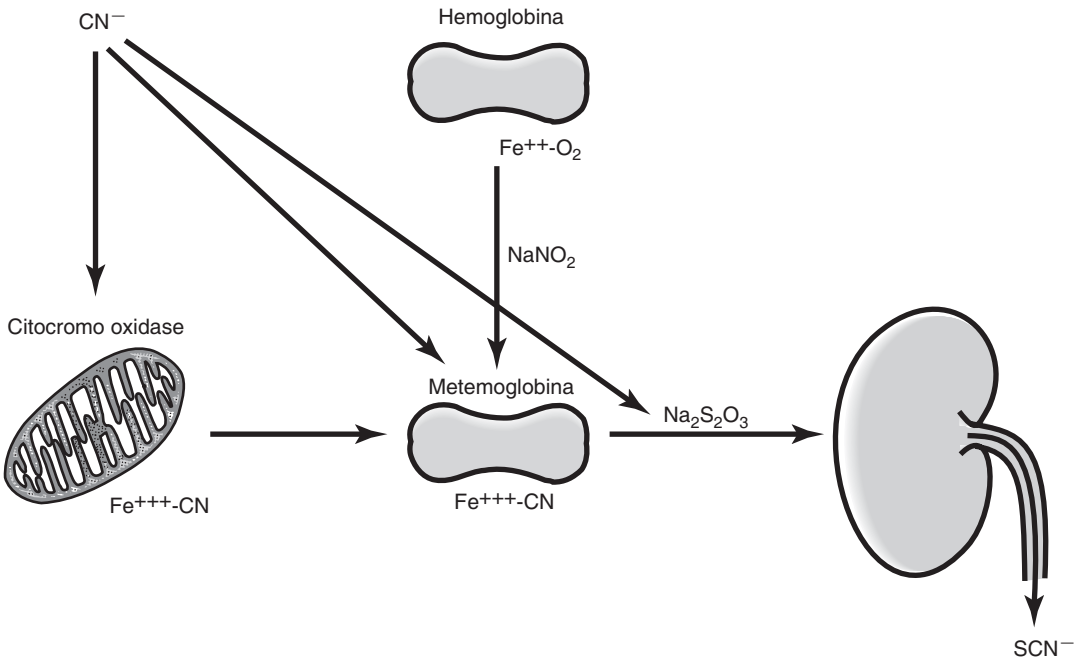


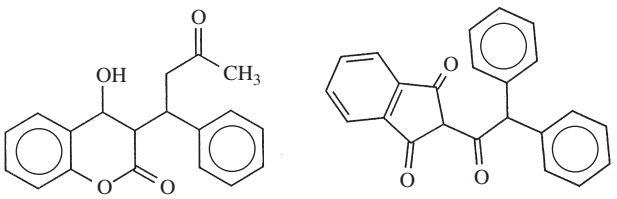
FIGURA **52-11** Tratamento de intoxicação por cianeto. O cianeto (*CN*), se inalado ou ingerido, combina-se com os íons férricos (Fe^{+++}) na citocromo oxidase para inibir a respiração celular. A terapia é voltada para a eliminação do cianeto das células por um processo de duas etapas: (1) O nitrito de sódio ($NaNO_2$) é administrado intravenosamente para oxidar o ferro na hemoglobina do estado ferroso (Fe^{++}) para o estado férrico; a metemoglobina que é formada compete pelo cianeto, libertando o citocromo oxidase do ataque pelo cianeto. (2) O cianeto é inativado pela administração de tiossulfato de sódio ($Na_2S_2O_3$) para produzir tiocianato (*SCN*), que é rapidamente eliminado na urina. Experimentalmente, estas etapas reduzem a potência letal do cianeto em 80%.

o tratamento com oxigênio 100% e o fornecimento rápido de fonte alternativa e menos crítica de Fe^{+++} para ligar-se ao cianeto. Isto é alcançado por meio da indução da metemoglobinemia pela administração de amilnitrito ou nitrito de sódio. Após, segue-se o tratamento com solução de tiossulfato de sódio para auxiliar a conversão do cianeto em tiocianato pela enzima mitocondrial rodanase (Fig. 52-11).

Rodenticidas

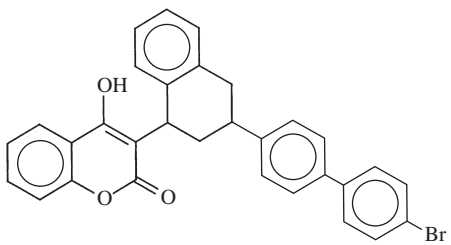
Vários compostos têm sido utilizados para combater os roedores. Alguns são bastante tóxicos para roedores, seres humanos e animais selvagens na exposição aguda, enquanto outros necessitam de múltiplas doses para produzir toxicidade significativa. A maioria destes atua como anticoagulante e suas estruturas estão na Figura 52-12. O mais antigo, a varfarina, é derivado da cumarina, que tem sido utilizada como rodenticida desde 1950. A varfarina produz suas ações por meio do antagonismo da ação da vitamina K, que é um cofator na síntese dos fatores de coagulação (Cap. 31). A varfarina apresenta valores de DL_{50} na faixa de 9 a 100 mg/kg, em ratos, com as fêmeas sendo mais sensíveis.[4] Outros anticoagulantes de múltiplas doses são derivados da 1,3-indandiona. Estes incluem a difacinona (DL_{50} de aproximadamente 2,5 mg/kg) e a clorofacinona (DL_{50} de aproximadamente 6,2 mg/kg).

Linhagens resistentes de roedores têm surgido, o que levou ao desenvolvimento de novos derivados da hidroxicumarina (também chamados de "supervarfarinas") que são muito mais potentes e não necessitam de doses repetidas para atuar. O brodifacum (DL_{50} de aproximadamente 0,5 mg/kg) e a bromadiolona (DL_{50} de aproximadamente 0,7 mg/kg) são caracterizados por dose única de utilização.[4,83] Necrópsias após intoxicações confirmam o diagnóstico de coagulopatia com achados de hemoperitônio, hemotórax e hemorragia pulmonar. Por causa do aumento de potência e de duração da ação em alguns destes novos rodenticidas, as intoxicações têm ocorrido em animais domésticos, animais selvagens e em humanos expostos.[73] O tratamento baseia-se na avaliação do tempo da protrombina, que deve ser monitorada em 24 e 48 horas após sua ingestão. Se o tempo da protrombina estiver elevado nesses momentos, o tratamento com a fitonadiona (filoquinona, vitamina K) deve ser instituído, com avaliações contínuas do tempo da protrombina durante 4 a 5 dias.[62] Outros compostos em utilização como rodenticidas de dose única incluem a estricnina, o fosfeto de zinco e a brometalina, que é um derivado da dinitroanilina que desacopla a fosforilação oxidativa.

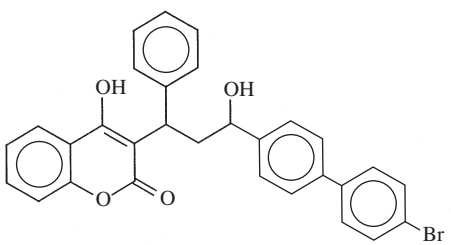


Varfarina

Difacinona



Brodifacum



Bromadiolona

FIGURA **52-12** Estruturas químicas dos rodenticidas anticoagulantes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Al-Hiyasat AS, Darmani H, Elbetieha AM: Leached components from dental composites and their effects on fertility of female mice. *Eur J Oral Sci* 112:267-272, 2004.
2. American Dental Association: *OSHA: A step-by-step guide to compliance;* and *Video OSHA refresher course,* available in the ADA catalogue or call 1-800-947-4746, www.ada.org/prof/ed/careers/infopaks/osha.asp, American Dental Association, Accessed November, 12, 2009.
3. Ayad MS, Knight KR, Burdon JG, et al: Secretory leukocyte proteinase inhibitor, alpha-1-antitrypsin deficiency and emphysema: preliminary study, speculation and an hypothesis. *Respirology* 8:175-180, 2003.
4. Back N, Steger R, Glassman JM: Comparative acute oral toxicity of sodium warfarin and microcrystalline warfarin in the Sprague-Dawley rat. *Pharmacol Res Commun* 10:445-452, 1978.
5. Bellinger DC, Trachtenberg F, Barregard L, et al: Neuropsychological and renal effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA* 295:1775-1783, 2006.
6. Beutler E: G6PD deficiency. *Blood* 84:3613-3636, 1994.
7. Bittner AC Jr, Echeverria D, Woods JS, et al: Behavioral effects of low-level exposure to Hg^0 among dental professionals: a cross-study evaluation of psychomotor effects. *Neurotoxicol Teratol* 20:429-439, 1998.
8. Bradberry SM, Watt BE, Proudfoot AT, et al: Mechanisms of toxicity, clinical features, and management of acute chlorophenoxy herbicide poisoning: a review. *J Toxicol Clin Toxicol* 38:111-122, 2000.
9. Cantalamessa F: Acute toxicity of two pyrethroids, permethrin, and cypermethrin in neonatal and adult rats. *Arch Toxicol* 67:510-513, 1993.
10. Chemical Abstracts Service: Latest CAS registry number and substance count. Available at: http://www.cas.org/cgi-bin/regreport.pl. Accessed August 13, 2007.
11. Cooper RL, Stoker TE, Tyrey L, et al: Atrazine disrupts the hypothalamic control of pituitary-ovarian function. *Toxicol Sci* 53:297-307, 2000.
12. Cromer J, Kronoveter KA: Study of methyl methacrylate exposure and employee health, DHEW Pub. No. (NIOSH) 77-119. Washington, DC, 1976, US Government Printing Office.
13. Danielson PB: The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab* 3:561-597, 2002.
14. Danilewicz-Stysiak Z: Experimental investigations on the cytotoxic nature of methyl methacrylate. *J Prosthet Dent* 44:13-16, 1980.
15. Dart RC, Bond GR: Gastrintestinal decontamination. In Dart RC, editor: *Medical toxicology*, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
16. DeRouen TA, Martin MD, Leroux BG, et al: Neurobehavioral effects of dental amalgam in children: a randomized clinical trial. *JAMA* 295:1784-1792, 2006.
17. Dodes JE: The amalgam controversy: an evidence-based analysis. *J Am Dent Assoc* 132:348-356, 2001.
18. Donaghy M, Rushworth G, Jacobs JM: Generalized peripheral neuropathy in a dental technician exposed to methyl methacrylate monomer. *Neurology* 41:1112-1116, 1991.
19. Dresser GK, Spence JD, Bailey DG: Pharmacokinetic-pharmacodynamic consequences and clinical relevance of cytochrome P450 3A4 inhibition. *Clin Pharmacokinet* 38:41-57, 2000.
20. Echeverria D, Heyer NJ, Martin MD, et al: Behavioral effects of low-level exposure to elemental Hg among dentists. *Neurotoxicol Teratol* 17:161-168, 1995.
21. Ecobichon D: Toxic effects of pesticides. In Klaassen C, editor: *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*, ed 6,New York, 2001, McGraw-Hill.
22. Eley BM: The future of dental amalgam: a review of the literature, part 4: mercury exposure hazards and risk assessment. *Br Dent J* 182: 373-381, 1997.
23. Ellenhorn M: Metals and related compounds: lead. In *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*, ed 2, Baltimore, 1997, Williams & Wilkins.
24. Ellenhorn M: Pesticides: paraquat. In *Ellenhorn's medical toxicology: diagnosis and treatment of human poisoning*, ed 2, Baltimore, 1997, Williams & Wilkins.
25. Evans W, Relling MV: Pharmacogenomics: translating functional genomics into rational therapeutics. Available at: http://sciencemag.org/feature/data/1044449.shl. Accessed January 23, 2010.
26. Evans WE: Pharmacogenomics: marshalling the human genome to individualise drug therapy. *Gut* 52(Suppl 2):ii10-ii18, 2003.
27. Fine JS: Iron poisoning. *Curr Probl Pediatr* 30:71-90, 2000.
28. Fishbein L: Potential hazards of fumigant residues. *Environ Health Perspect* 14:39-45, 1976.
29. Friberg L, Nordberg GF: Inorganic mercury—a toxicological and epidemiological appraisal. In Miller MW, Clarkson TW, editors: *Mercury mercurials and mercaptans*, Springfield, IL, 1973, Charles Thomas.
30. Fries IB, Fisher AA, Salvati EA: Contact dermatitis in surgeons from methylmethacrylate bone cement. *J Bone Joint Surg Am* 57:547-549, 1975.
31. Fuhr U: Induction of drug metabolising enzymes: pharmacokinetic and toxicological consequences in humans. *Clin Pharmacokinet* 38:493-504, 2000.
32. Gaines TB: Acute toxicity of pesticides. *Toxicol Appl Pharmacol* 14:515-534, 1969.
33. Gaylor DW: The ED01 study: summary and conclusions. *J Environ Pathol Toxicol* 3(3 Spec No):179-183, 1980.
34. Gossel T, Bricker JD: Principles of clinical toxicology, ed 3, New York, 1994, Raven Press.
35. Green T: Methylene chloride induced mouse liver and lung tumours: an overview of the role of mechanistic studies in human safety assessment. *Hum Exp Toxicol* 16:3-13, 1997.
36. Hill A: The environment and disease: association or causation? *Proc Roy Soc Med* 58:295-300, 1965.
37. Hursh JB, Cherian MG, Clarkson TW, et al: Clearance of mercury (HG-197, HG-203) vapor inhaled by human subjects. *Arch Environ Health* 31:302-309, 1976.
38. Irons RD, Stillman WS: The effects of benzene and other leukaemogenic agents on haematopoietic stem and progenitor cell differentiation. *Eur J Haematol* 60(Suppl):119-124, 1996.
39. Jortner BS: Mechanisms of toxic injury in the peripheral nervous system: neuropathologic considerations. *Toxicol Pathol* 28:54-69, 2000.
40. Kawahara T, Nomura Y, Tanaka N, et al: Leachability of plasticizer and residual monomer from commercial temporary restorative resins. *J Dent* 32:277-283, 2004.
41. Kingman A, Albers JW, Arezzo JC, et al: Amalgam exposure and neurological function. *Neurotoxicology* 26:241-255, 2005.

42. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, et al: Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. *Science* 219:979-980, 1983.
43. Lieske CN, Clark JH, Maxwell DM, et al: Studies of the amplification of carbaryl toxicity by various oximes. *Toxicol Lett* 62:127-137, 1992.
44. Lioy PJ, Waldman JM: Acidic sulfate aerosols: characterization and exposure. *Environ Health Perspect* 79:15-34, 1989.
45. Litchfield J, Wilcoxon F: A simplified method of evaluating dose-effect experiments. *J Pharmacol Exp Ther* 96:99-113, 1949.
46. Lunder T, Rogl-Butina M: Chronic urticaria from an acrylic dental prosthesis. *Contact Dermatitis* 43:232-233, 2000.
47. Markowitz M: Lead poisoning: a disease for the next millennium. *Curr Probl Pediatr* 30:62-70, 2000.
48. Martin MD, DeRouen TA, Leroux BG: Is mercury amalgam safe for dental fillings? *Washington Public Health* 15:30-32, 1997.
49. Martin MD, McCann T, Naleway C, et al: The validity of spot urine samples for low-level occupational mercury exposure assessment and relationship to porphyrin and creatinine excretion rates. *J Pharmacol Exp Ther* 277:239-244, 1996.
50. Martin MD, Naleway C, Chou HN: Factors contributing to mercury exposure in dentists. *J Am Dent Assoc* 126:1502-1511, 1995.
51. Martin MD, Williams BJ, Charleston JD, et al: Spontaneous exfoliation of teeth following severe elemental mercury poisoning: case report and histological investigation for mechanism. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 84:495-501, 1997.
52. Martin MD, Woods JS: The safety of dental amalgam in children. *Expert Opin Drug Saf* 5:773-781, 2006.
53. Mason DE, Liebler DC: Characterization of benzoquinone-peptide adducts by electrospray mass spectrometry. *Chem Res Toxicol* 13:976-982, 2000.
54. Moretto A: Experimental and clinical toxicology of anticholinesterase agents. *Toxicol Lett* 102-103:509-513, 1998.
55. Mudway IS, Kelly FJ: Ozone and the lung: a sensitive issue. *Mol Aspects Med* 21:1-48, 2000.
56. Nayebzadeh A, Dufresne A: Evaluation of exposure to methyl methacrylate among dental laboratory technicians. *Am Ind Hyg Assoc J* 60:625-628, 1999.
57. Okey AB, Riddick DS, Harper PA: The Ah receptor: mediator of the toxicity of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-*p*-dioxin (TCDD) and related compounds. *Toxicol Lett* 70:1-22, 1994.
58. Ozuah PO: Mercury poisoning. *Curr Probl Pediatr* 30:91-99, 2000.
59. Pegum JS, Medhurst FA: Contact dermatitis from penetration of rubber gloves by acrylic monomer. *BMJ* 2:141-143, 1971.
60. Pickering WR, Malone JC: The acute toxicity of dichloroalkyl aryl phosphates in relation to chemical structure. *Biochem Pharmacol* 16:1183-1194, 1967.
61. Pope CN: Organophosphorus pesticides: do they all have the same mechanism of toxicity? *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2:161-181, 1999.
62. Reigart J, Roberts JR: Recognition and management of pesticide poisonings, ed 5, US Environmental Protection Agency Office of Pesticide Programs, 1999. Available at: http://www.epa.gov/oppfead1/safety/healthcare/handbook/handbook.htm. Accessed January 23, 2010.
63. Risher JF, Mink FL, Stara JF: The toxicologic effects of the carbamate insecticide aldicarb in mammals: a review. *Environ Health Perspect* 72:267-281, 1987.
64. Robledo R, Mossman B: Cellular and molecular mechanisms of asbestos-induced fibrosis. *J Cell Physiol* 180:158-166, 1999.
65. Sadoh DR, Sharief MK, Howard RS: Occupational exposure to methyl methacrylate monomer induces generalised neuropathy in a dental technician. *Br Dent J* 186:380-381, 1999.
66. Sanford H: Lead poisoning in young children. *Postgrad Med* 17:162-169, 1955.
67. Seppalainen AM, Rajaniemi R: Local neurotoxicity of methyl methacrylate among dental technicians. *Am J Ind Med* 5:471-477, 1984.
68. Simmonds PL, Luckhurst CL, Woods JS: Quantitative evaluation of heme biosynthetic pathway parameters as biomarkers of low-level lead exposure in rats. *J Toxicol Environ Health* 44:351-367, 1995.
69. Skuba A, Matthew C, Goldhawk M: Survey for mercury vapour in Manitoba dental offices: summer 1983, *J Can Dent Assoc* 50:517-522, 1984.
70. Smith H, Boehner RL, Carney T, et al: The sequelae of pica with and without lead poisoning. *Am J Dis Child* 105:609-615, 1963.
71. Smith LL: Mechanism of paraquat toxicity in lung and its relevance to treatment. *Hum Toxicol* 6:31-36, 1987.
72. Smith SR, Steinberg S, Gaydos JC: Errors in derivations of the Coburn-Forster-Kane equation for predicting carboxyhemoglobin. *Am Ind Hyg Assoc J* 57:621-625, 1996.
73. Swigar ME, Clemow LP, Saidi P, et al: "Superwarfarin" ingestion: a new problem in covert anticoagulant overdose. *Gen Hosp Psychiatry* 12:309-312, 1990.
74. Tarumi H, Imazato S, Narimatsu M, et al: Estrogenicity of fissure sealants and adhesive resins determined by reporter gene assay. *J Dent Res* 79:1838-1843, 2000.
75. Taybos G: Oral changes associated with tobacco use. *Am J Med Sci* 326:179-182, 2003.
76. Teitelbaum D, Ott JE: Elemental mercury self-poisoning. *Clin Toxicol* 2:243-248, 1969.
77. United Nations Environment Programme (UNEP) and the Food and Agriculture Organization (FAO): *Rotterdam Convention*. Available at: http://www.pic.int/home.php?type=t&id=5&sid=16. Accessed January 23, 2010.
78. United States Environmental Protection Agency: *Air and radiation*. Available at: http://www.epa.gov/air/. Accessed January 23, 2010.
79. US EPA Office of Pesticide Programs: *Atrazine*. Available at: http://www.epa.gov/oppsrrd1/reregistration/atrazine/. Accessed January 23, 2010.
80. US EPA Office of Pesticide Programs: *Federal Insecticide. Fungicide, and Rodenticide Act (FIFRA)*. Available at: http://www.epa.gov/pesticides/regulating/index.htm. Accessed January 23, 2010.
81. US EPA Office of Pesticide Programs: *Food Quality Protection Act (FQPA) of 1996*. Available at: http://www.epa.gov/pesticides/regulating/laws/fqpa/index.htm. Accessed January 23, 2010.
82. US EPA Office of Pesticide Programs: *Pesticides*. Available at: http://www.epa.gov/pesticides/. Accessed January 23, 2010.
83. US EPA Office of Pesticide Programs: *Reregistration eligibility decision: rodenticide cluster*. 1998. Available at: http://www.epa.gov/oppsrrd1/REDs/2100red.pdf. Accessed January 23, 2010.
84. Vandekar M, Plestina R, Wilhelm K: Toxicity of carbamates for mammals. *Bull World Health Organ* 44:241-249, 1971.
85. Vaughan TL, Stewart PA, Davis S, et al: Work in dry cleaning and the incidence of cancer of the oral cavity, larynx, and oesophagus. *Occup Environ Med* 54:692-695, 1997.
86. Von Burg R: Carbon monoxide. *J Appl Toxicol* 19:379-386, 1999.
87. Von Burg R: Sulfur dioxide. *J Appl Toxicol* 16:365-371, 1996.
88. Wada H, Tarumi H, Imazato S, et al: In vitro estrogenicity of resin composites. *J Dent Res* 83:222-226, 2004.
89. Weaver LK: Carbon monoxide. In Dart RC, editor: *Medical toxicology*, ed 3, Philadelphia, 2004, Lippincott Williams & Wilkins.
90. Williams GM, Kroes R, Munro IC: Safety evaluation and risk assessment of the herbicide Roundup and its active ingredient, glyphosate, for humans. *Regul Toxicol Pharmacol* 31:117-165, 2000.
91. Witschi HR, Last JA: Toxic responses of the respiratory system. In Klaassen CD, editor: *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*, ed 5, New York, 1996, McGraw-Hill.
92. Wright RO, Lewander WJ, Woolf AD: Methemoglobinemia: etiology, pharmacology, and clinical management. *Ann Emerg Med* 34:646-656, 1999.
93. Yap YG, Camm AJ: Potential cardiac toxicity of H1-antihistamines. *Clin Allergy Immunol* 17:389-419, 2002.
94. Zwemer FL Jr, Pratt DS, May JJ: Silo filler's disease in New York State. *Am Rev Respir Dis* 146:650-653, 1992.

CAPÍTULO 53

Farmacologia Geriátrica

MARC W. HEFT E ANGELO J. MARIOTTI

Com as mudanças demográficas que levaram a um "encenecer" da população, surgiu um crescente interesse na saúde e nos problemas de saúde do segmento idoso da sociedade. A incidência e prevalência cada vez maiores de doenças sistêmicas, particularmente doenças crônicas, entre adultos de idade mais avançada, e o aumento concomitante no uso de medicamentos deram ímpeto ao desenvolvimento de uma subespecialidade: a farmacologia geriátrica. Embora se saiba, há muito tempo, que, como as crianças são menores que os adultos, é necessário efetuar alguma redução na dose dos fármacos, só recentemente tornou-se evidente que os pacientes idosos diferem dos adultos mais jovens. Na verdade, havia alguns conceitos errados largamente difundidos sobre o envelhecimento, como, por exemplo, o fato de a senilidade ou a elevação progressiva da pressão arterial constituírem características concomitantes normais do envelhecimento. A farmacologia geriátrica não surgiu de algum incidente específico, como ocorreu com a talidomida, que tornou claro que o feto representa uma área de particular preocupação para a farmacologia. Em vez disso, o campo da farmacologia geriátrica desenvolveu-se em decorrência de mudanças na demografia acompanhadas por um crescente conhecimento e sensibilidade dos problemas fisiológicos, farmacológicos, patológicos, psicológicos, econômicos e emocionais específicos do idoso.

Em 2008, os idosos, geralmente definidos como os indivíduos com 65 anos de idade ou mais, eram 38,9 milhões e representavam 12,8% da população dos Estados Unidos;[60] no ano de 2030, há previsão de que essa porcentagem atingirá 20% da população e será de, aproximadamente, 72 milhões. Não apenas o grupo total de pesoas com mais de 65 anos de idade está crescendo mais rapidamente que a população como um todo, como também o grupo etário de 85 anos de idade ou mais deverá aumentar, entre os anos de 2003 a 2030, de 4,7 milhões para 9,6 milhões.[61]

De particular interesse para o dentista é o fato de que as mais novas coortes de adultos de idade mais avançada encontram-se e estarão com melhor saúde oral.[21,43] A taxa de desdentados declinou,[39,62,63,70] e o número de dentes conservados aumentou.[29,37,39,62,63] Junto com essa tendência entre os adultos de mais idade com dentes, surgiu a compreeensão de que as necessidades de tratamento de restauração e periodontal de rotina, entre tais indivíduos, assemelham-se àquelas dos adultos mais jovens.[20,29,63] Assim, número crescente de idosos necessitará de tratamentos odontológicos antigamente raros nos mesmos, exigindo, entre outras condutas, o uso de fármacos ansiolíticos, analgésicos, anestésicos locais e agentes anti-inflamatórios, o que também significa que o dentista irá confrontar-se com número crescente de pacientes clinicamente comprometidos.

Estudos normativos sobre o envelhecimento mostraram que o indivíduo idoso saudável difere, de modo significativo e mensurável, de seu equivalente mais jovem. Mais recentemente, os farmacologistas começaram a verificar como essas alterações afetam a farmacocinética e a farmacodinâmica dos fármacos.

À medida que as pessoas envelhecem, são acometidas por uma variedade de doenças, particularmente doenças crônicas, cujo tratamento requer o uso de diversos fármacos, com efeitos acentuados e potencialmente tóxicos. Os americanos, a partir dos 65 anos de idade, tomam percentagem desproporcionalmente elevada de fármacos prescritos.[13,44] Além disso, estudos de populações ambulatoriais indicam que 80% a 90% dos adultos de idade mais avançada estão fazendo uso de pelo menos um medicamento, enquanto a maioria utiliza dois ou mais. Os fármacos mais utilizados são os agentes que atingem o sistema cardiovascular, analgésicos e anti-inflamatórios, medicamentos psicoterapêuticos e preparações gastrintestinais, como laxativos e antiácidos. Cerca de 40% dos medicamentos são prescritos a pacientes para uso "quando necessário", com média de três fármacos por paciente.[47,50]

O número de medicações prescritas a indivíduos de qualquer idade aumenta o risco de reações adversas, interações farmacológicas e outros problemas relacionados com a saúde decorrentes do uso e abuso de medicações.[27,47,50] Os problemas potênciais nos adultos de idade mais avançada são amplificados, visto que existem alterações fisiológicas relacionadas com a idade que colocam esses indivíduos em maior risco. O uso incorreto de medicamentos entre a população idosa é considerado um importante problema de saúde.[19,41,50] Por fim, muitos segmentos da nossa sociedade, dos quais um dos mais importantes é o profissional de saúde, sensibilizaram-se com os problemas não médicos comuns entre os idosos (como solidão, depressão, pobreza, estado nutricional precário) e passaram a compreender como esses fatores podem complicar o tratamento do idoso.

Este capítulo fornece uma visão da farmacologia geriátrica que tratará principalmente das alterações na responsividade a fármacos passíveis de serem atribuídas diretamente ao envelhecimento, e, apenas de passagem, dos fatores psicossociais que indiretamente possuem impacto sobre a maneira como o idoso utiliza e reage aos fármacos.

ALTERAÇÕES FISIOLÓGICAS DECORRENTES DO ENVELHECIMENTO

Estudos sobre o processo do envelhecimento em comunidades de indivíduos sadios (supostamente sem doenças) forneceram compreensão sobre o processo do envelhecimento biológico. Esses estudos incluíram estudos de corte transversal, em que pessoas de diferentes idades são avaliadas temporalmente no mesmo ponto, ou estudos longitudinais, em que os mesmos indivíduos são avaliados em diferentes momentos, à medida que envelhecem. Embora os primeiros estudos sejam de execução mais fácil e rápida, eles

limitam as conclusões a "diferenças de idade", em vez de "alterações relacionadas com a idade", isto em razão das restrições no controle e na medida das diferenças individuais em termos de biologia e comportamento. Os resultados dos estudos de corte transversal e longitudinal revelaram declínio gradual do desempenho da terceira década até a sétima e oitava décadas em uma ampla variedade de funções fisiológicas, incluindo a função renal, função pulmonar, função cardíaca e velocidade da condução nervosa (Fig. 53-1).[54]

Os achados desses estudos monstraram que (1) existem amplas diferenças individuais na velocidade de envelhecimento entre os indivíduos; (2) nem todos os sistemas orgânicos envelhecem na mesma velocidade; (3) o padrão de declínio dos sistemas orgânicos relacionado com a idade pode variar entre indivíduos; (4) com o aumento da idade, há maior variabilidade entre os indivíduos dentro de uma coorte etária nas medidas de função orgânica; (5) os declínios decorrentes da idade são maiores nas funções integrativas complexas (como a capacidade de respiração máxima) do que nas funções básicas (como a velocidade de propagação de um impulso nervoso ao longo de um neurônio); e (6) a latência e capacidade de emitir respostas adaptativas são, respectivamente, maior e menor para indivíduos idosos do que para pessoas mais jovens. Por conseguinte, um aspecto característico do processo do envelhecimento é a sua variabilidade. Também foi sugerido que parte do declínio aparente da função pode refletir alterações mais no estilo de vida do que no próprio envelhecimento (como a diminuição da massa muscular decorrente da adaptação a um estilo de vida mais inativo).

A Tabela 53-1 fornece o resumo das alterações no processamento dos fármacos relacionados com a idade que possuem importância potencial em seu uso. Essas alterações afetam a absorção, distribuição, biotransformação e eliminação dos fármacos. As características específicas dessas alterações são consideradas adiante. Há também um declínio bem documentado na competência homeostática do idoso, que contribui para o aumento da incidência de hipotensão postural com a idade,[10] crescente lentidão da termorregulação e o fato de que os indivíduos idosos são menos capazes de compensar rapidamente os efeitos hipotensores, por exemplo, de um fármaco anti-hipertensivo.[24] É preciso assinalar que o idoso sofre alterações fisiológicas que poderiam ser caracterizadas como aspectos concomitantes normais do processo do envelhecimento, mas também sofrem, em maior ou menor grau, alterações relacionadas com a doença ou o uso de medicamentos. Como aquilo que consideramos envelhecimento representa a inter-relação entre a fisiologia do envelhecimento, a presença de doença e os efeitos cumulativos das escolhas comportamentais e de estilo de vida (p. ex., vida sedentária e tabagismo *versus* exercício regular e abstenção de tabaco), a população idosa é mais heterogênea do que, por exemplo, a população de crianças entre o nascimento e a puberdade.[65]

ASPECTOS NÃO FISIOLÓGICOS DO ENVELHECIMENTO

Estados Patológicos Múltiplos

No idoso ocorrem mais doenças que o indivíduo jovem. As condições crônicas mais prevalecentes entre os adultos de idade avançada estão relacionadas na Tabela 53-2. Algumas dessas doenças são degenerativas (p. ex., as cataratas, descolamento da retina), enquanto outras são causadas pela exposição cumulativa a contaminantes ambientais (p. ex., casos de doença pulmonar obstrutiva crônica e câncer) e outras, ainda, representam a consequência de processos essencialmente normais do envelhecimento (p. ex., a diminuição da densidade óssea com o decorrer da idade). Entre os idosos, verifica-se aumento na incidência das várias cardiopatias (arritmias, infarto do miocárdio, valvulopatia), doença renal, aterosclerose, artrite, diabetes, osteoporose, diversos problemas gastrintestinais, declínios nas respostas imunológicas, tanto humorais, quanto celulares (resultando em menor resistência a doenças infecciosas), bem como vários comprometimentos sensoriais e musculoesqueléticos. Foi estimado que mais de quatro entre cinco pessoas com 65 anos de idade ou mais apresentam pelo menos

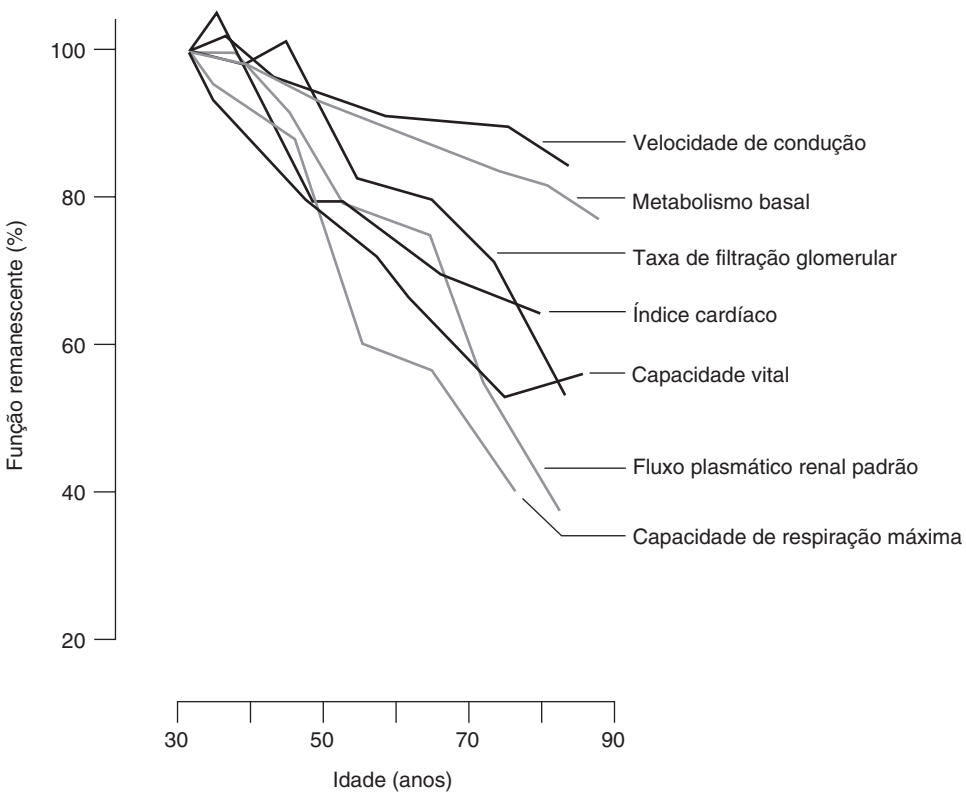


FIGURA **53-1** Influência da idade sobre as medidas da função fisiológica a partir dos 30 anos (100% da função remanescente). (De Miller, RD: Anesthesia for elderly. In Miller, RD, editor: *Anesthesia*, 2.ª ed, New York, 1986, Churchill Livingstone.)

TABELA **53-1**

Resumo das Alterações Relacionadas com a Idade que Afetam o Processamento dos Fármacos nos Adultos Idosos

PROPRIEDADE FARMACOCINÉTICA	ALTERAÇÃO FISIOLÓGICA	POSSÍVEL INFLUÊNCIA SOBRE O EFEITO DOS FÁRMACOS
Absorção	↑pH gástrico	Aumento da absorção de fármacos inativados pelo ácido gástrico
	↓Superfície de absorção	Efeito insignificante
	↓Fluxo sanguíneo esplânico	Efeito insignificante
	↓Motilidade gastrintestinal	Efeito insignificante
Distribuição	↓Débito cardíaco	Redução da liberação de fármacos para órgãos de maior eliminação aguda; efeitos sobre o sistema nervoso central
	↓Água corporal total	Aumento da concentração e do efeito de fármacos distribuídos na água corporal
	↓Massa corporal magra	Aumento da concentração e do efeito de fármacos distribuídos na massa corporal magra
	↓Albumina plasmática	Aumento do efeito de fármacos de ampla ligação à albumina e interação entre eles
	↑Glicoproteína α_1-ácida	Efeito insignificante
	↑Gordura corporal	Aumento do sequestro de fármacos lipofílicos pela gordura
Metabolismo	↓Massa hepática e atividade enzimática	Diminuição do metabolismo da fase I de alguns fármacos
	↓Fluxo sanguíneo hepático	Diminuição do metabolismo de fármacos que costumam ser rapidamente depurados pelo fígado
Eliminação	↓Fluxo sanguíneo renal	Diminuição da eliminação renal de fármacos e metabólitos hidrossolúveis
	↓Taxa de filtração glomerular	Diminuição da eliminação renal de fármacos e metabólitos hidrossolúveis
	↓Secreção tubular	Diminuição da eliminação renal de fármacos e metabólitos ativamente secretados na urina

SNC, Sistema nervoso central.

TABELA **53-2**

Posição e Prevalência de Condições Crônicas Selecionadas

	PREVALÊNCIA POR IDADE (ANOS)		
CONDIÇÃO	**65-74**	**>75**	**TODAS AS IDADES**
Artrite	444,7	550,4	129,9
Hipertensão	372,6	373,6	121,5
Comprometimento auditivo	273,7	380,7	90,8
Cardiopatia	271,8	333,6	84,1
Sinusite crônica	176,2	167,8	139,7
Formação de cataratas	118,1	246	25,3
Deformidade ou comprometimento ortopédico	151,4	176,6	111,6
Diabetes	95,2	87,8	25,8
Comprometimento visual	67,4	127,6	34,7
Tinido (ruídos auditivos)	89,4	75,1	26,4

Dados de prevalência (número de casos/1.000 pessoas) de Adams, PF, e Hardy, AM: *Current estimates from the National Health Interview Survey, 1988. Vital and health statistics*, Series 10, No. 173. Hyattsville, MD, 1989, US Department of Health and Human Services

uma doença crônica, sendo comum a presença de múltiplas condições entre os adultos de idade avançada. As principais condições crônicas observadas neste grupo etário são artrite, doença hipertensiva, alteração auditiva e cardiopatia.[2,12]

Não é surpeendente que, apesar de o idoso representar menos que 13% da população, contribui com 30% das hospitalizações[23] e 32% do uso de fármacos.[17] Também é importante frisar que os sintomas de doença no idoso frequentemente podem ser enganosos. Algumas vezes, as infecções não se manifestam por febre, mas por taquicardia; os sintomas podem ser esquecidos, descritos erroneamente ou mal-interpretados.

Vários estudos mostraram que os adultos de idade avançada, em função da maior prevalência de doença crônica, são os principais consumidores de fármacos.[44,48] O uso de medicamentos adquiridos sem prescrição médica e medicamentos de prescrição para o tratamento de doenças crônicas, em adultos idosos, possui dupla implicação. Em primeiro lugar, esses agentes podem proporcionar a cura ou o tratamento paliativo de uma doença de maneira econômica, sem causar toxicidade. Todavia, por causa das alterações relacionadas com a idade do estado fisiológico e das doenças relacionadas com a idade,[9] os medicamentos podem produzir reações adversas, podendo constituir importante fonte de morbidade e, até mesmo, mortalidade.[27,49]

Reações Adversas a Fármacos

A incidência de reações adversas a fármacos entre os adultos de idade avançada é muito maior que a observada em indivíduos mais jovens, relacionando-se este aumento, em sua maior parte, com a polifarmácia (uso de múltiplos medicamentos). Entretanto, os fatores importantes na ocorrência de reações adversas a fármacos são as múltiplas doenças (particularmente doenças crônicas), insuficiência hepática ou renal, tamanho corporal pequeno, desnutrição e reações farmacológicas anteriores. As reações adversas importantes são os efeitos colaterais indesejáveis (p. ex., o ressecamento da boca com o uso de antidepressivos tricíclicos), a alergia medicamentosa (como o prurido) e as reações tóxicas (p. ex., a toxicidade digitálica).[35] As reações tóxicas são particularmente importantes nos adultos de idade avançada e podem ser causadas por ampla variedade de alterações farmacodinâmicas potenciais (alterações na sensibilidade a fármacos relacionadas com a idade) ou alterações farmacocinéticas (como a diminuição da função renal e alterações na massa corporal magra e conteúdo de água).

As reações a fármacos podem ser divididas em dois grupos principais: inesperadas e imprevisíveis *versus* previsíveis e evitáveis. Uma reação inesperada e imprevisível representa uma con-

sequência indesejada da administração do fármaco, que ocorre em doses apropriadas para profilaxia, diagnóstico ou tratamento. Exemplos dessas reações são as respostas alérgicas, reações idiossincráticas e/ou efeitos farmacológicos secundários. Em contraste, as reações previsíveis e evitáveis representam uma consequência indesejada da administração de fármacos que ocorre em função de uma falha na decisão tomada pelo profissional de saúde. Pode haver falha do médico ou do dentista na escolha do fármaco apropriado, como a prescrição de fármaco errado para determinada doença ou prescrição de fármaco com efeitos adversos potenciais conhecidos em paciente suscetível.

Como é possível evitar a maioria das reações farmacológicas adversas, é importante compreender a história clínica do paciente, a história medicamentosa e a atual relação de medicamentos (tanto prescritos, quanto adquiridos sem prescrição), bem como a farmacologia de cada fármaco utilizado e quaisquer fatores fisiológicos anômalos passíveis de afetar a ação dos fármacos. Embora a incidência de reações adversas esteja aumentando entre os pacientes idosos por causa da polifarmácia, as ações de um único fármaco potente podem produzir graves reações adversas no paciente idoso. Muitos dos fármacos frequentemente prescritos pelos dentistas podem produzir uma variedade de reações prejudiciais a seus pacientes. Conforme ilustrado na Tabela 53-3, diversas classes de fármacos utilizadas na prática odontológica podem representar risco potencial para o paciente idoso. Por exemplo, as cefalosporinas, comumente prescritas no tratamento de infecções, podem produzir efeitos deletérios. A cefoperazona, o cefamandol e o cefotetano podem prolongar tanto o tempo de protrombina, quanto o de tromboplastina parcial, podendo comprometer a hemostasia.[16,46] Outros antibióticos, como a clindamicina, podem aumentar acentuadamente a incidência de certos problemas gastrintestinais, como diarreia e colite, em pacientes com mais de 60 anos de idade.[26,45]

Além dos antibióticos, os agentes anti-inflamatórios não esteroides (AINE) também podem causar morbidade no idoso. Os AINE costumam ser usados para controle da dor no pós-operatório na prática odontológica. Entretanto, o uso destes fármacos em adultos de idade avançada pode representar um problema, conforme documentado pela associação entre o uso de AINE e o comprometimento da função renal, toxicidade gastrintestinal e hipertensão.[1,7,28] Alternativas tradicionais aos AINEs incluem o uso de inibidores da cicloxigenase-2 (COX-2), como o celecoxibe. Em função de os AINEs inibirem a COX-1, e também a COX-2, o uso de fármacos inibidors seletivos da COX-2 garante as propriedades anti-inflamatórias e analgésicas, porém com menor toxicidade gastrintestinal.[55] Embora os fármacos seletivos para COX-2 não tenham os mesmos efeitos adversos gastrintestinais dos AINEs, estudos recentes mostram outras reações adversas de agentes inibidores seletivos da COX-2, como aumento do risco de infarto do miocárdio, trombose e derrame associados a esses fármacos (p. ex., rofecoxib [Vioxx®] foi retirado do mercado em 2004 em função destas questões).

Outro problema observado em adultos idosos, que complica o plano de tratamento odontológico, é representado pelos medicamentos que produzem xerostomia. A xerostomia induzida por fármacos é objeto de preocupação, visto que (1) os adultos idosos tomam medicamentos prescritos e adquiridos sem prescrição em maior taxa do que na população geral; (2) existe um grande número de medicamentos que possuem potencial de produzir xerostomia (mais de 400 fármacos foram assinalados); e (3) as sequelas da xerostomia na saúde oral são consequências disso. A xerostomia induzida por simpaticomiméticos, diuréticos, anticolinérgicos, antidepressivos tricíclicos, anti-histamínicos, fármacos antiparkisonianos, agentes psicotrópicos, fármacos cardiovasculares e relaxantes musculares pode comprometer acentuadamente a saúde e as funções orais.[57] As consequências potenciais da xerostomia são as cáries dentárias excessivas, problemas periodontais, dificuldade na fala e deglutição, ulceração da boca, problemas de retenção da dentadura, maior probabilidade de infecções orais e alteração do paladar.[18,42]

A polifarmácia constitui atributo particular do uso de fármacos entre os adultos idosos. Com efeito, 25% dos pacientes hospitalizados com mais de 65 anos de idade recebem seis ou mais fármacos diariamente;[56] adultos idosos possuem, em média, 13 prescrições por ano;[32] e cerca de 90% dos pacientes com 75 anos de idade ou mais recebem medicamentos regularmente, com três ou mais fármacos diariamente em mais de um terço dos casos.[33] A principal consequência do uso de múltiplos fármacos consiste em aumento da incidência de reações adversas, que resultam de diversos fatores, como identificação incorreta das medicações, múltiplas prescrições por mais de um profissional de saúde (pela falta de percepção ou comunicação entre os profissionais) e uso de medicações prescritas para outra pessoa.

Como a maioria das reações adversas a fármacos pode ser evitada, os dentistas deveriam recorrer aos recursos disponíveis para minimizar a probabilidade dessas sequelas adversas. A consulta a outros profissionais de saúde (como os médicos e farmacêuticos) ou o uso de um livro de referência de fármacos abrangente ajudam a escolher o fármaco e o esquema posológico apropriados. Além disso, sistemas de base de dados e boletins informativos podem manter o dentista informado a respeito da seleção apropriada de fármacos. Por fim, o dentista deve estar sempre atento ao e preocupado com o aparecimento de novos sintomas que normalmente não decorrem da evolução prevista do processo patológico, mas do tratamento dentário.

Outro aspecto importante a lembrar sobre as reações adversas a fármacos em adultos idosos é a possibilidade de poderem ser, em grande parte, evitadas. Uma segunda conduta para evitar a concorrência de reações adversas envolve: (1) a compreensão das alterações físicas e psicossociais que ocorrem no idoso; (2) o conhecimento da farmacocinética e farmacodinâmica dos medicamentos utilizados pelo paciente e daqueles que o dentista planeja prescrever; (3) a avaliação da carga atual de fármacos prescrita, quando se considera a necessidade de mais de uma prescrição; (4) a monitorização cautelosa dos fármacos; e (5) a manutenção cuidadosa de registro.

TABELA **53-3**

Aumento do Risco de Toxicidade, Relacionado com a Idade, de Alguns Fármacos Comumente Prescritos em Odontologia

FÁRMACO	AUMENTO DE RISCO PARA PACIENTES IDOSOS
Clindamicina	Diarreia e colite
Metronidazol	Concentrações plasmáticas tóxicas (indivíduos com mais de 70 anos)
Cefalosporinas	Comprometimento dos mecanismos da coagulação e problemas hemorrágicos
AINE	Comprometimento da função renal e/ou gastrintestinal
Analgésicos opioides	Aumento da meia-vida plasmática, depressão respiratória
Glicocorticoides	Consunsão (fadiga) muscular e osteoporose com tratamento crônico
Benzodiazepínicos	Comprometimento da memória e redução do desempenho psicomotor

Aderência do Paciente aos Tratamentos

A aderência do paciente pode constituir importante fonte de erros de tratamento. Há amplas evidências de que percentagem significativa de indivíduos idosos comete erros de medicação graves ou potencialmente graves.[22] A incapacidade de obedecer a esquemas farmacológicos relaciona-se à omissão de medicamentos, uso de medicamentos não prescritos pelo médico ou dentista, bem como erros de dosagem, sequência e horário. Os problemas, particularmente identificados no idoso, que contribuem para erros na aderência ao tratamento, são compreensão inadequada e memória diminuída, défcits na visão e audição, problemas financeiros, incapacidade de lidar com o ambiente, autonegligência, atitudes culturais e obstáculos físicos para retirar os medicamentos dos

recipientes (particularmente o tipo resistente a crianças) e autoadministrá-los. Por conseguinte, sempre que possível, deve-se eliminar os medicamentos desnecessários, devendo-se escolher fármacos com esquemas posológicos simplificados. Estratégias de prescrição seguidas pelo dentista – como as instruções escritas, uso de fármacos que exigem menor número de doses por dia (p. ex., doxiciclina no lugar de tetraciclina), seleção de fármacos genéricos de menor custo e embalagens de fármacos fáceis de serem abertas, com doses diárias – contribuem para aumentar a probabilidade de aderência do paciente ao tratamento.

Fatores Psicossociais

Qualquer discussão sobre a farmacologia geriátrica seria incompleta se não fossem mencionados os vários problemas psicológicos, sociológicos e econômicos com os quais o idoso costuma defrontar-se. Embora não seja mais verdade que o idoso sofra inevitavelmente séria redução na sua renda, 10,5% vivem na pobreza, e as mulheres idosas solteiras (14% abaixo da linha de pobreza) encontram-se em piores situações que os homens ou casais. As taxas de pobreza são maiores entre os idosos afro-americanos (25%) e hispânicos (24%), em comparação com os idosos brancos (9%).[59] Os idosos também podem viver em crescente isolamento, distante das famílias, filhos e cônjuges e sofrem de depressão, solidão e, algumas vezes, senilidade. Além disso, recebem três vezes mais prescrições de fármacos psicotrópicos que as pessoas mais jovens, embora sejam mais vulneráveis aos efeitos adversos desses fármacos e levem o dobro do tempo para se recuperarem em comparação aos pacientes jovens.[31]

Esta constelação de fatores no idoso pode trazer-lhe numerosos problemas – dieta inadequada, desnutrição, perda de peso, perda de memória e falta de atenção para com as necessidades clínicas e farmacológicas, assim como incapacidade ou falta de desejo de aviar as prescrições e segui-las. Uma crença amplamente aceita sobre o idoso é a de que o seu estado nutricional é complicado pela perda da capacidade secretora salivar e acuidade gustativa, que se acredita ocorram com o envelhecimento, interferindo naturalmente na apreciação do alimento. Embora alguns estudos tenham demonstrado diminuição na secreção das glândulas parótidas e na atividade da amilase salivar, bem como alterações morfológicas na glândula salivar relacionadas com a idade, a maioria dos estudos não constatou nenhuma redução do fluxo salivar em indivíduos de idade avançada,[4,5] e o declínio da função gustativa é, na maioria dos casos, moderado entre os indivíduos idosos.[69] Por outro lado, não se pode negar que o envelhecimento patológico pode exercer efeito adverso sobre a função salivar e que muitos dos fármacos e tratamentos aos quais o indivíduo idoso é submetido causam xerostomia em graus variáveis de intensidade.

ALTERAÇÕES FARMACOLÓGICAS ASSOCIADAS AO ENVELHECIMENTO

Foram desenvolvidos dois mecanismos básicos para explicar as diferenças nos efeitos dos fármacos com relação à idade.[35] O mecanismo farmacodinâmico sugere que essas diferenças são causadas por alterações na responsividade aos fármacos.[8,25] Tais mudanças presumivelmente envolvem alteração no número ou na atividade dos receptores sobre as células-alvo, ou alteração nas respostas intracelulares à ativação dos receptores. Os dados que apoiam este mecanismo são modestos, envolvendo apenas algumas classes de fármacos. O mecanismo farmacocinético mais aceito sugere que as diferenças etárias observadas na resposta a fármacos relacionam-se com alterações no processamento dos mesmos em consequência de alterações na absorção, na distribuição, no metabolismo e na eliminação ou associações desses processos. Nas seções seguintes procede-se a uma revisão geral desses fatores, considerando particularmente o envelhecimento.

Farmacocinética dos Medicamentos

Absorção

A maior parte das medicações prescritas a pacientes que vivem independentemente é recebida por via oral. Essas medicações são absorvidas por meio do trato gastrintestinal. As alterações documentadas, relacionadas com a idade, capazes de predispor adultos de idade avançada a declínios potenciais na absorção de fármacos, são o aumento do pH gástrico, redução na superfície de absorção, diminuição do esvaziamento gástrico, redução do fluxo sanguíneo esplâncnico e comprometimento da motilidade intestinal.[6,40] Todavia, há poucas evidências que confirmem o declínio da absorção relacionado com a idade.[25] Com efeito, é possível que a redução da acidez gástrica possa melhorar a absorção de fármacos normalmente inativados pelo ácido gástrico. Para os pacientes de todas as idades, é importante considerar a possibilidade de interação dos medicamentos com os alimentos. Por exemplo, a ausência de alimento do trato gastrintestinal costuma melhorar a eficácia de absorção de alguns fármacos, como a eritromicina. Por outro lado, a absorção de outros medicamentos não é, relativamente, prejudicada.[35] Assim, embora as interações entre fármacos e alimentos não representem problema do envelhecimento em si, elas são importantes nos adultos de idade avançada que fazem uso de maior número de medicações.

Distribuição

A distribuição do fármaco até os sítios receptores potenciais ocorre após a sua absorção pelo trato gastrintestinal e, a seguir, pela corrente sanguínea. A distribuição é influenciada pela composição corporal (massa corporal sem gordura, água corporal e massa de tecido adiposo), ligação às proteínas plasmáticas (particularmente à albumina) e fluxo sanguíneo para cada órgão. As alterações documentadas, relacionadas com a idade, passíveis de afetar a distribuição dos fármacos em pacientes de idade avançada, são a diminuição da massa corpotal magra, redução da água corporal, aumento do tecido adiposo, diminuição do débito cardíaco e redução da albumina plasmática.[40]

A alteração na massa corporal magra pode refletir outros fatores, como a possível mudança de estilo de vida relacionado com a atividade física ou alteração dietética, mais do que o efeito do envelhecimento em si. Todavia, este persistente achado em adultos de idade avançada deve ser considerado na avaliação do paciente. O efeito final consiste na diminuição da massa corporal magra e da água corporal total, bem como o aumento da massa total do tecido adiposo. Por conseguinte, os respectivos volumes de distribuição para os fármacos hidrossolúveis e lipossolúveis apresentam-se diminuídos e aumentados, respectivamente.[40] Fármacos hidrossolúveis, como acetaminofeno, etanol, digoxina e cimetidina, distribuem-se em um menor volume nos indivíduos idosos e, portanto, atingem concentrações mais elevadas com a mesma dose.[25,40] Da mesma forma, fármacos mais lipossolúveis, como o diazepam e a lidocaína, apresentam distribuição mais ampla (produzindo menores concentrações no sítio receptor), com meia-vida mais prolongada nos adultos idosos.[25,40]

Embora os níveis plasmáticos diminuídos de albumina provavelmente não constituam característica concomitante do envelhecimento, podem acompanhar as doenças crônicas observadas na população idosa. A redução da albumina plasmática aumenta a disponibilidade dos fármacos altamente ligados, com o consequente aumento efetivo da concentração dos mesmos nos sítios receptores. Foi demonstrada a presença de maiores concentrações de fármaco livre no plasma para ácido salicílico, metronidazol[36] e fenitoína, mas não para a varfarina.[64] Teoricamente, pelo menos, devem ser obtidos efeitos terapêuticos e tóxicos na presença de menores concentrações plasmáticas para fármacos que se ligam extensamente às proteínas.[68] Esse efeito pode ser particularmente importante na desnutrição. Além disso, é interessante observar que, para muitos fármacos, não há nenhuma diferença documentada relacionada com a idade na ligação às proteínas; dois exemplos são o diazepam e a penicilina G.[14]

Metabolismo

O metabolismo da maioria dos fármacos começa com sua passagem obrigatória pelo fígado após a absorção pelo trato gastrintestinal. O metabolismo hepático depende do fluxo sanguíneo hepático, das enzimas hepáticas responsáveis pela biotransformação do fármaco e de fatores genéticos que influenciam o sistema enzimático hepático.[35,40] Os declínios relacionados com a idade,

que podem ser responsáveis por alteração no processamento dos fármacos, são a diminuição da massa hepática e a redução do fluxo sanguíneo hepático.[40] Foi sugerido que a variabilidade biológica, a utilização de fármacos e certos fatores comportamentais (como o tabagismo ou consumo de álcool), ou a associação desses fatores, podem exercer maior efeito do que a idade sobre o metabolismo hepático.

Os efeitos documentados, relacionados com a idade, podem comprometer a eficiência das vias da fase I do metabolismo, isto é, a oxidação, a redução e a hidrólise. As vias da fase II da glicuronidação, acetilação e sulfatação não são relativamente afetadas.[40] Para fármacos que sofrem rápida depuração pelo fígado, a etapa que limita a velocidade na biotransformação é o fluxo sanguíneo hepático. Por conseguinte, há redução do metabolismo dos fármacos de depuração elevada, como o propranolol. Deve-se ter cautela na administração concomitante de fármacos (p. ex., vários medicamentos antiarrítmicos), que podem reduzir o fluxo sanguíneo hepático. Para os fármacos de baixa depuração, o metabolismo depende da eficácia dos sistemas enzimáticos hepáticos. Assim, alguns benzodiazepínicos (como o desmetildiazepam), que dependem da oxidação microssomal, possuem sua meia-vida prolongada, enquanto outros (como o lorazepam), que sofrem conjugação, são relativamente pouco atingidos pela idade.

Também é importante considerar a via de administração ao avaliar o potencial do metabolismo hepático. A discussão anterior pressupõe a utilização da via oral para a administração, o que envolve a absorção do fármaco pelo trato gastrintestinal e, a seguir, seu transporte até o fígado pela circulação portal hepática. Entretanto, a via parenteral pode deixar o fígado de lado como sendo o principal órgão que influencia a disponibilidade dos fármacos.

Eliminação

A eliminação dos fármacos pelo rim constitui a via final para a remoção da maioria dos medicamentos. As alterações documentadas, relacionadas com a idade, passíveis de comprometer a função e eliminação renais, são a redução do fluxo sanguíneo renal e da taxa de filtração glomerular, bem como a diminuição da secreção tubular.[40] Tipicamente, a função renal é avaliada pela depuração da creatinina; no Estudo Longitudinal do Envelhecimento de Baltimore, foi constatada a diminuição da depuração da creatinina em aproximadamente um terço entre 20 e 90 anos, nos voluntários ambulatoriais da comunidade.[52] Entretanto, dados mais recentes do mesmo estudo revelaram que, em cerca de um terço dos indivíduos de idade avançada não houve declínio da função renal, havendo declínios muito variáveis entre outros indivíduos idosos.[34] Esses últimos dados reforçam a necessidade de se estabelecerem esquemas posológicos medicamentosos com base nas concentrações sanguíneas, e não na interpretação de dados "normativos" ajustados para a idade.

Os fármacos eliminados principalmente de modo inalterado pelos rins são digoxina, gentamicina, amantadina, lítio, nadolol e lisinopril. As doses dos fármacos com elevado índice terapêutico, como as penicilinas e cefalosporinas, geralmente não são ajustadas para os adultos idosos (na ausência de doença renal ou polifarmacia). É importante ajustar as doses dos medicamentos com metabólitos ativos, como os benzodiazepínicos diazepam e flurazepam.[25]

A resposta dos idosos a fármacos é afetada não apenas por alterações na depuração renal do fármaco, mas também pelo fato de que a alteração da função renal pode torná-los mais sensíveis à nefrotoxicidade de certos fármacos, como os AINE e aminoglicosídeos. Por outro lado, a redução da atividade do sistema renina-angiotensina pode atenuar os efeitos de fármacos que inibem a secreção de renina, como os agentes bloqueadores β-adrenérgicos e os inibidores da enzima conversora de angiotensina, diminuindo sua eficácia terapêutica no tratamento da hipertensão.[38]

As alterações complexas e potencialmente graves da função renal exigem que seja considerada a capacidade de eliminação renal no momento da prescrição de fármacos a pacientes idosos. Embora certamente haja redução da função renal relacionada com a idade, a doença renal não é limitada exclusivamente a pacientes idosos.

Alterações Farmacodinâmicas

É muito difícil efetuar estudos sobre as alterações na farmacodinâmica relacionadas com a idade, e, consequentemente, os dados disponíveis nesta área são escassos. As evidências sugerem que não há alterações globais relacionadas com a idade na sensibilidade a fármacos. Em indivíduos de idade avançada foi relatado aumento na sensibilidade a certos ansiolíticos benzodiazepínicos, bem como redução da sensibilidade a agonistas e antagonistas β–adrenérgicos.

Existem várias possibilidades de alterações farmacodinâmicas na reatividade a fármacos com o envelhecimento, como a alteração no número de receptores, alteração na sua afinidade pelo fármaco ou alteração na responsividade do tecido à ligação fármaco-receptor. É difícil descobrir quais dessas possibilidades contribuem para uma reação específica, pois isso requer o conhecimento do número de receptores, da afinidade de ligação e da quantificação das etapas sequenciais após a interação fármaco-receptor, até a resposta final observada. Existem evidências experimentais de que uma ou mais das referidas alterações ocorrem com vários grupos de fármacos; entretanto, a interpretação dos resultados de algumas dessas experiências é complicada pelo fato de os idosos também apresentarem reduções na competência homeostática, velocidade de desempenho, termorregulação e imunocompetência.

Em vários estudos, foram descritas alterações na sensibilidade a agonistas e antagonistas β–adrenérgicos. Utilizando a produção de monofosfato de 3', 5'- adenosina cíclico (AMPc) pelos linfócitos como indicador de responsividade ao isoproterenol, em indivíduos jovens e idosos, foi constatado haver redução da adenillatociclase em indivíduos normais de 67 a 90 anos de idade, em comparação com indivíduos de 18 a 27 anos.[15] Foi demonstrado ser a sensibilidade de indivíduos jovens do sexo masculino ao isoproterenol e propanolol maior que a dos homens idosos; entretanto, é possível que o aumento bem documentado na concentração sanguínea de noradrenalina no idoso possa estabelecer competição pelos sítios receptores.[66] Em uma série recente de pesquisas envolvendo a função do miocárdio do sapo e a função β–adrenérgica do linfócito humano, foi constatada redução da responsividade dos receptores β às catecolaminas, justamente com a diminuição da atividade da adenilatociclase, porém sem declínio na densidade dos receptores.[53]

O aumento da sensibilidade aos depressores do sistema nervoso central é um fato conhecido. Em testes que envolvem o nitrazepam, foram descritas reduções do desempenho psicomotor relacionadas com a idade e ligadas a alterações farmacodinâmicas, mas não farmacocinéticas.[11] Os pacientes idosos que receberam diazepam para procedimento cirúrgico necessitaram de doses menores que os pacientes mais jovens para alcançar o mesmo nível de sedação.[51] Esta observação foi confirmada em outros estudos, tanto para o diazepam, quanto para o temazepam.[58] A determinação da concentração alveolar mínima para o isoflurano revelou redução de 18% na necessidade de anestésico entre adultos jovens e de idade avançada; foram obtidos resultados semelhantes com outros agentes anestésicos.[67] Em contraste com a generalização de que a função cerebral no idoso parece ser inerentemente mais suscetível a alterações por fármacos anestésicos, a maior sensibilidade dos pacientes idosos ao etomidato parece resultar da diminuição da distribuição inicial do anestésico após a injeção intravenosa.[3]

Além das alterações farmacodinâmicas, as características genéticas individuais podem também influenciar o comportamento dos fármacos no paciente idoso. O volume de distribuição aparente de acetilador fenotípico para isoniazida diminui significativamente com a idade.[30] A farmacogenética para os pacientes idosos é importante, pois determina geneticamente o aumento ou a diminuição da ação do fármaco no corpo, podendo ampliar sua toxicidade ou diminuir sua eficácia.

IMPLICAÇÕES PARA A ODONTOLOGIA

Ficou evidente que o paciente idoso difere do adulto jovem em diversas condições capazes de alterar as respostas aos fármacos. Durante o envelhecimento, ocorrem modificações capazes de

afetar potencialmente a famacocinética e a farmacodinâmica; entretanto, nesta fase de desenvolvimento da ciência da farmacologia geriátrica, existe um número bem pequeno de casos documentados de problemas com fármacos causados diretamente pelas referidas alterações. Por outro lado, sabe-se perfeitamente que as respostas aos fármacos no indivíduo idoso são complicadas por múltipla medicação, estados patológicos, erros na aderência ao tratamento, bem como por vários fatores psicológicos, sociológicos e econômicos que atingem as pessoas de idade avançada. A seguir, são relacionadas algumas precauções apropriadas em Odontologia:

1. Em geral, o indivíduo idoso consome mais fármacos, tanto prescritos quanto adquiridos sem prescrição, do que a população adulta geral, e as interações farmacológicas, bem como as reações adversas, têm maior probabilidade de ocorrer neste contexto de polifarmácia. Por conseguinte, é importante que o dentista obtenha cuidadosa história do estado clínico e farmacológico do paciente, atualizando-a em intervalos regulares durante o tratamento.
2. Os indivíduos idosos são mais sensíveis do que os adultos jovens aos efeitos depressores dos fármacos. Pode ser necessário reduzir as doses de analgésicos, ansiolíticos sedativos-hipinóticos e anestésicos gerais.
3. Em função da reconhecida perda da competência homeostática, os fármacos que alteram a pressão arterial, a frequência cardíaca e o tônus do músculo liso devem ser utilizados com cautela no paciente idoso. Por outro lado, a senilidade imunológica pode exigir antibioticoterapia mais agressiva do que a habitual para a prevenção e o tratamento de infecções.
4. Os indivíduos idosos são mais suscetíveis à hipotensão ortostática que os adultos jovens. É preciso ter atenção especial quando passam da postura reclinada na cadeira do dentista para a posição ortostática.
5. Ocorre declínio bem conhecido da função renal no paciente idoso sadio, com redução ainda maior em pacientes com patologia renal. Este fato deve ser levado em consideração ao serem prescritos fármacos cuja principal via de eliminação seja o rim. Convensionalmente, os intervalos entre as doses são aumentados nessas circustâncias; mas pode ser necessário reduzir a dose do fármaco ou dos fármacos.
6. O dentista deve conhecer o estado psicossocial do paciente e ser sensível a problemas, como a despesa com medicamentos, bem como a possibilidade de esquecimento e aderência precária ao tratamento. As embalagens especiais, os rótulos claros e os esquemas posológicos simplificados podem melhorar essa aderência, assim como o auxílio de um parente ou amigo responsável para monitorar o tratamento farmacológico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Adams DH, Howie AJ, Michael J, et al: Non-steroidal anti-inflammatory drugs and renal failure. *Lancet* 1:57-60, 1986.
2. Adams PF, Hardy AM: Current estimates from the National Health Interview Survey, 1988, Vital and Health Statistics, Series 10, Hyattsville, MD, 1989, US Department of Health and Human Services.
3. Arden JR, Holley FO, Stanski DR: Increased sensitivity to etomidate in the elderly: initial distribution versus altered brain response. *Anesthesiology* 65:19-27, 1986.
4. Atkinson JC, Fox PC: Salivary gland dysfunction. *Clin Geriatr Med* 8:499-511, 1992.
5. Baum BJ: Salivary gland fluid secretion during aging. *J Am Geriatr Soc* 37:453-458, 1989.
6. Bender AD: Pharmacodynamic principles of drug therapy in the aged. *J Am Geriatr Soc* 22:296-303, 1974.
7. Berger RG: Intelligent use of NSAIDs—where do we stand? *Expert Opin Pharmacother* 2:19-30, 2001.
8. Bleich HL, Boro ES, Rowe JW: Clinical research on aging: strategies and directions. *N Engl J Med* 297:1332-1336, 1977.
9. Brody JA, Schneider EL: Diseases and disorders of aging: an hypothesis. *J Chronic Dis* 39:871-876, 1986.
10. Caird FI, Andrews GR, Kennedy RD: Effect of posture on blood pressure in the elderly. *Br Heart J* 35:527-530, 1973.
11. Castleden CM, George CF, Marcer D, et al: Increased sensitivity to nitrazepam in old age. *BMJ* 1:10-12, 1977.
12. Centers for Disease Control and Prevention: Unrealized prevention opportunities: reducing the health and economic burden of chronic disease, Atlanta, 1997, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion.
13. Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics, Health Data Interactive: Prescription medication use among noninstitutionalized Medicare beneficiaries, aged 65+: US, 1992-2005, Medicare Current Beneficiary Survey. Available at: www.cdc.gov/nchs/hdi/htm. Accessed March 19, 2009.
14. Crooks J, O'Malley K, Stevenson IH: Pharmacokinetics in the elderly. *Clin Pharmacokinet* 1:280-296, 1976.
15. Dillon N, Chung S, Kelly J, et al: Age and beta adrenoceptor-mediated function. *Clin Pharmacol Ther* 27:769-772, 1980.
16. Donowitz GR, Mandell GL: Beta-lactam antibiotics, part 2. *N Engl J Med* 318:490-500, 1988.
17. Drug utilization in the U.S.—1987: eighth annual review, Publication No. PB88-146527, Springfield, VA, 1987, Food and Drug Administration.
18. Fox PC, van der Ven PF, Sonies BC, et al: Xerostomia: evaluation of a symptom with increasing significance. *J Am Dent Assoc* 110:519-525, 1985.
19. German PS, Burton LC: Medication and the elderly: issues of prescription and use. *J Aging Health* 1:4-34, 1989.
20. Gilbert GH, Duncan RP, Crandall LA, et al: Attitudinal and behavioral characteristics of older Floridians with tooth loss. *Community Dent Oral Epidemiol* 21:384-389, 1993.
21. Gilbert GH, Heft MW: Periodontal status of older Floridians attending senior activity centers. *J Clin Periodontol* 19:249-255, 1992.
22. Gillum RF, Barsky AJ: Diagnosis and management of patient noncompliance. *JAMA* 228:1563-1567, 1974.
23. Graves EJ: Utilization of short-stay hospitals, United States: annual summary, vital and health statistics, 1985, Series 13, No. 91. Hyattsville, MD, 1987, US Department of Health and Human Services.
24. Greenblatt DJ, Koch-Weser J: Adverse reactions to propranolol in hospitalized medical patients: a report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program. *Am Heart J* 86:478-484, 1973.
25. Greenblatt DJ, Sellers EM, Shader RI: Drug therapy: drug disposition in old age. *N Engl J Med* 306:1081-1088, 1982.
26. Gurwith MJ, Rabin HR, Love K: Diarrhea associated with clindamycin and ampicillin therapy: preliminary results of a cooperative study. *J Infect Dis* 135:S104-S110, 1977.
27. Gurwitz JH, Avorn J: The ambiguous relation between aging and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 114:956-966, 1991.
28. Gurwitz JH, Avorn J, Bohn RL, et al: Initiation of antihypertensive treatment during nonsteroidal anti-inflammatory drug therapy. *JAMA* 272:781-786, 1994.
29. Heft MW, Gilbert GH: Tooth loss and caries prevalence in older Floridians attending senior activity centers. *Community Dent Oral Epidemiol* 19:228-232, 1991.
30. Kergueris MF, Bourin M, Larousse C: Pharmacokinetics of isoniazid: influence of age. *Eur J Clin Pharmacol* 30:335-340, 1986.
31. Lamy PP: Prescribing for the elderly, Littleton, MA, 1980, PSG.
32. Lamy PP, Vestal RE: Drug prescribing for the elderly. *Hosp Pract* 11:111-118, 1976.
33. Law R, Chalmers C: Medicines and elderly people: a general practice survey. *BMJ* 1:565-568, 1976.
34. Lindeman RD, Tobin J, Shock NW: Longitudinal studies on the rate of decline in renal function with age. *J Am Geriatr Soc* 33:278-285, 1985.
35. Lipton HL, Lee PR: Drugs and the elderly: clinical, social, and policy perspectives, Stanford, CA, 1988, Stanford University Press.
36. Ludwig E, Csiba A, Magyar T, et al: Age-associated pharmacokinetic changes of metronidazole. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 21:87-91, 1983.
37. Marcus SE, Drury TF, Brown LF, et al: Tooth retention and tooth loss in the permanent dentition of adults: United States, 1988-94. *J Dent Res* 75(Special Issue):684-695, 1996.
38. Meyer BR, Bellucci A: Renal function in the elderly. *Cardiol Clin* 4:227-234, 1986.
39. Miller AJ, Brunelle JA, Carlos JP, et al: Oral health of U.S. adults: the National Survey of Oral Health in U.S. employed adults and seniors, 1985-1986: national findings, Publication No. (NIH) 87-2868, Bethesda, MD, 1987, US Department of Health and Human Services.
40. Montamat SC, Cusack BJ, Vestal RE: Management of drug therapy in the elderly. *N Engl J Med* 321:303-309, 1989.
41. Morrow D, Leirer V, Sheikh J: Adherence and medication instructions: review and recommendations. *J Am Geriatr Soc* 36:1147-1160, 1988.
42. Narhi TO, Meurman JH, Ainamo A: Xerostomia and hyposalivation: causes, consequences and treatment in the elderly. *Drugs Aging* 15:103-116, 1999.
43. National Health and Nutrition Examination Survey: *Perceived oral health status among adults with teeth in the United States, 1988-94*, US Department of Health and Human Services, Center for Disease

Control and Prevention, National Center for Health Statistics. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/datababriefs/oralhealth.pdf. Accessed January 22, 2010.
44. Nelson CR, Knapp DE: Medication therapy in ambulatory medical care: national ambulatory medical care survey and national hospital care survey, Advance Data from Vital and Health Statistics, No. 290. Hyattsville, MD, 1992, National Center for Health Statistics.
45. Neu HC, Prince A, Neu CO, et al: Incidence of diarrhea and colitis associated with clindamycin therapy. *J Infect Dis* 135:S120-S125, 1977.
46. Nichols RL, Wikler MA, McDevitt JT, et al: Coagulopathy associated with extended-spectrum cephalosporins in patients with serious infections. *Antimicrob Agents Chemother* 31:281-285, 1987.
47. Nolan L, O'Malley K: Prescribing for the elderly, part II: prescribing patterns: differences due to age. *J Am Geriatr Soc* 36:245-254, 1988.
48. Ouslander JG: Drug therapy in the elderly. *Ann Intern Med* 95:711-722, 1981.
49. Porter J, Jick H: Drug-related deaths among medical inpatients. *JAMA* 237:879-881, 1977.
50. Qato DM, Alexander GC, Conti RM, et al: Use of prescription and over-the-counter medications and dietary supplements among older adults in the United States. *JAMA* 300:2867-2878, 2008.
51. Reidenberg MM, Levy M, Warner H, et al: Relationship between diazepam dose, plasma level, age, and central nervous system depression. *Clin Pharmacol Ther* 23:371-374, 1978.
52. Rowe JW, Andres R, Tobin JD, et al: The effect of age on creatinine clearance in men: a cross-sectional and longitudinal study. *J Gerontol* 31:155-163, 1976.
53. Scarpace PJ: Decreased β-adrenergic responsiveness during senescence. *Fed Proc* 45:51-54, 1986.
54. Shock NW: Aging of regulatory mechanisms. In Cape RDT, Coe RM, Rossman I, editors: *Fundamentals of geriatric medicine*, New York, 1983, Raven Press.
55. Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, et al: Gastrintestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: a randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA* 284:1247-1255, 2000.
56. Smith CR: Use of drugs in the aged. *Johns Hopkins Med J* 145:61-64, 1979.
57. Sreebny LM, Schwartz SS: A reference guide to drugs and dry mouth, ed 2, *Gerodontology* 14:33-47, 1997.
58. Swift CG, Haythorne JM, Clarke P, et al: Chlormethiazole and temazepam. *BMJ* 280:1322, 1980.
59. Taeuber C: Diversity: the dramatic reality. In Bass S, Kutza EA, Torres-Gil FM, editors: *Diversity in aging: the issues facing the White House Conference on Aging and Beyond*, Glenview, IL, 1990, Scott, Foresman.
60. U.S. Census Bureau, Population Division: *Annual estimates of the resident population by sex and five-year age groups for the United States: April 1, 2000 to July 1, 2008*. Available at: http://www.census.gov/popest/national/asrh/NC-EST2008-sa.html. Accessed January 22, 2010.
61. U.S. Census Bureau, Population Division: *US interim projections by age, sex, race, and Hispanic origin: 2000-2050*. Available at: http://www.census.gov/ipc/www/usinterimproj. Accessed January 22, 2010.
62. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics: *Summary health statistics for U.S. adults, National Health Interview Survey*, 2006. Available at: http://www.cdc.gov/nchs/nhis_series.htm. Accessed January 22, 2010.
63. US Department of Health and Human Services, National Center for Health Statistics: Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94, Public Use Data File No. 7-0627, Hyattsville, MD, 1997, Centers for Disease Control.
64. Verbeeck RK, Cardinal J-A, Wallace SM: Effect of age and sex on the plasma binding of acidic and basic drugs. *Eur J Clin Pharmacol* 27:91-97, 1984.
65. Vestal RE: Drug use in the elderly: a review of problems and special considerations. *Drugs* 16:358-382, 1978.
66. Vestal RE, Wood AJ, Shand DG: Reduced -adrenoceptor sensitivity in the elderly. *Clin Pharmacol Ther* 26:181-186, 1979.
67. Wade JG, Stevens WC: Isoflurane: an anesthetic for the eighties? *Anesth Analg* 60:666-682, 1981.
68. Wallace S, Whiting B: Factors affecting drug binding in plasma of elderly patients. *Br J Clin Pharmacol* 3:327-330, 1976.
69. Weiffenbach JM, Bartoshuk LM: Taste and smell. *Clin Geriatr Med* 8:543-555, 1992.
70. Weintraub JA, Burt BA: Oral health status in the United States: tooth loss and edentulism. *J Dent Educ* 49:368-378, 1985.

BIBLIOGRAFIA

Evans JG, Williams TF, Beattie BL, et al, editors: *The Oxford textbook of geriatric medicine*, ed 2, Oxford, 2000, Oxford University Press.
Hazzard WR, Blass JP, Ettinger WH, et al: Principles of geriatric medicine and gerontology, ed 4, New York, 1999, McGraw-Hill.
Holm-Pedersen P, Löe H, editors: *Textbook of geriatric dentistry*, ed 2, Copenhagen, 1996, Munksgaard.
Martínez-González J, Badimon L: Mechanisms underlying the cardiovascular effects of COX-inhibition: benefits and risks, *Curr Pharm Des* 13:2215-2227, 2007.
Schwartz JB: The current state of knowledge on age, sex, and their interactions on clinical pharmacology, *Clin Pharmacol Ther* 82:87-96, 2007.
Shi S, Morike K, Klotz U: The clinical implications of ageing for rational drug therapy, *Eur J Clin Pharmacol* 64:183-199, 2008.
Tallis R, Fillit H, Brocklehurst JC, editors: *Brocklehurst's textbook of geriatric medicine and gerontology*, ed 6, London, 2003, Churchill Livingstone.

CAPÍTULO 54

Fármacos para Emergências Médicas

MORTON B. ROSENBERG

Todo dentista deve preparar-se, pois poderá estar envolvido no diagnóstico e tratamento de emergências médicas durante o curso de sua prática clínica. Estas emergências podem ser diretamente relacionadas com a terapia odontológica ou simplesmente ocorrerem ao acaso, no ambiente odontológico. Em pesquisas de levantamentos da incidência e dos tipos de emergências médicas na prática odontológica, 95,6% dos profissionais pesquisados relataram tais emergências. Embora a maioria das emergências relatadas tenha sido de pouca importância (p. ex., 53% foram episódios de síncopes), emergências mais importantes, ou com risco de vida, também foram descritas.[14,33] Muitas emergências médicas ocorrem durante a administração da anestesia local e durante procedimentos dolorosos, como exodontias e extirpação da polpa.[35] A eventual necessidade de intervenções médicas agudas, durante o tratamento odontológico, pode ser maior para profissionais que apresentam elevado percentual de pacientes idosos, com necessidades especiais ou que recebem medicação contínua, além de profissionais que fazem uso de sedação mínima, moderada ou profunda e anestesia geral.

Postula-se que a incidência de emergências médicas na Odontologia com um todo está aumentando.[34] Isso pode ser atribuído aos seguintes fatores:

1. *O aumento da idade da população em geral.* Como o número de pessoas idosas aumentou na população em geral, também aumenta a probabilidade se encontrar emergência médica como resultado das mudanças fisiológicas e patológicas associadas a esse envelhecimento. Além da deterioração dos principais sistemas orgânicos que ocorrem com a idade, pacientes idosos são mais propensos a manifestações clínicas crônicas de seus órgãos (p. ex., angina, insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar crônica obstrutiva). E isto pode tornar-se mais agudo durante o tratamento odontológico, necessitando de algum tipo de intervenção. Os pacientes idosos recebem mais fármacos prescritos e de balcão do que pacientes mais jovens, e os efeitos desses compostos podem ser significativamente diferentes dos que ocorrem em pacientes mais jovens. A farmacocinética de muitos fármacos é alterada pelo envelhecimento; mudanças farmacodinâmicas e fisiológicas também podem resultar em maior sensibilidade para muitos fármacos, especialmente depressivos do sistema nervoso central (SNC) (Cap. 53).[11]
2. *Efeitos dos progressos médicos.* Os progressos no diagnóstico e tratamento de muitas condições médicas têm permitido o aumento da sobrevida da população de pacientes portadores de algum comprometimento e que procuram tratamentos odontológicos mais avançados. Progressos farmacológicos em diversas áreas, como câncer, doenças cardiovasculares e doenças psiquiátricas, além de avanços cirúrgicos, como transplantes de órgãos, substituição de válvulas cardíacas, revascularização coronariana, marca-passos e desfibriladores cardioversores automáticos implantáveis apresentam significativas ramificações com relação ao tratamento odontológico, que podem estar diretamente relacionadas com problemas médicos graves no consultório odontológico. Em geral, o número crescente de pacientes portadores de moléstias crônicas, porém controlados clinicamente e que procuram tratamento odontológico, é proporcional ao aumento concomitante na incidência de emergências médicas durante o tratamento odontológico. Progressos na Odontologia, como implantes ósseos e tratamentos periodontais abrangentes, combinados com a Odontologia restauradora extensa, levam ao aumento da "longevidade odontológica", com idosos e pacientes menos saudáveis mais presentes no consultório odontológico.
3. *Terapias medicamentosas.* As escolhas terapêuticas para os dentistas estão aumentando constantemente com a introdução de novas gerações de antibióticos, analgésicos, anestésicos locais e fármacos sedativos. Cada novo fármaco tem suas indicações próprias inerentes, contraindicações e possíveis efeitos adversos. Estes fármacos também têm a capacidade de interagir entre si, e com outros fármacos que o paciente possa estar fazendo uso por prescrição médica. Estas interações medicamentosas têm o potencial de provocar reações adversas graves durante a consulta odontológica.[36] A crescente popularidade de suplementos naturais e outras terapias medicinais alternativas têm implicações que só agora estão sendo descobertas e estudadas. Muitos dos efeitos adversos dessas terapias medicinais alternativas, como propriedades anticoagulantes, hipotensivas e hipoglicemiantes podem atingir diretamente o tratamento odontológico.[29]
4. *Abuso de fármacos.* O abuso destas substâncias é um fato na vida da sociedade moderna. Muitos pacientes odontológicos automedicam-se previamente com depressivos do sistema nervoso central (SNC), prescritos ou ilícitos, antes da consulta odontológica. Esses fármacos podem desencadear problemas graves por si só, ou por interação com os fármacos administrados ou prescritos pelo dentista.

PREPARAÇÃO DE EMERGÊNCIA

Muitas condições médicas crônicas, como asma, insuficiência cardíaca congestiva, doença arterial coronariana e doenças cerebrovasculares, podem tornar-se emergências médicas graves quando exacerbadas pelo estresse da consulta odontológica. Estresse, ansiedade, medo e fobia podem causar outras emergências menores relacionadas com o próprio estresse, como episódios de síncopes e síndrome de hiperventilação. A avaliação pré-operatória minuciosa, meticulosa e profunda nos detalhes para a realização da anestesia local de maneira mais segura, consideração de protocolos

não farmacológicos para redução do estresse e o uso de técnicas sedativas farmacológicas para minimizar a dor, o medo e a ansiedade auxiliam a reduzir tal risco.

A avaliação pré-operatória inclui o uso de questionário da história clínica, análise dos sistemas, exames físicos, sinais vitais, consultas e análises laboratoriais adequadas. Esta avaliação deve determinar a relação risco/benefício do procedimento considerado, quais fármacos devem ser usados ou evitados, o potencial para ocorrência de emergência médica e o tipo de acompanhamento mais adequado para um determinado paciente.

PREVENÇÃO DAS EMERGÊNCIAS

Embora quase toda emergência médica possa ocorrer durante o curso do tratamento odontológico – o que significa que o dentista deve estar preparado para fornecer suporte básico de vida eficaz e procurar serviços de emergências médicas em tempo hábil – o dentista deve ser capaz de diagnosticar e tratar problemas médicos comuns (p. ex., síncope ou síndrome de hiperventilação) de forma definitiva e responder de forma eficaz a determinadas emergências menos comuns (ou até mesmo raras), mas com potencial risco de vida, especialmente emergências que possam surgir como resultado do tratamento odontológico (p. ex., reação anafilática à administração de medicações).[9] Estas emergências estão listadas no Quadro 54-1.

Muitos fatores determinam o grau de preparação para emergências médicas necessária em determinado procedimento odontológico, mas todos os consultórios odontológicos devem estar preparados pelo menos em um nível mínimo.[30] O uso de anestesia local é uma indicação para o dentista estar preparado para lidar com emergências médicas, como se pode ver pela seguinte linguagem em produto literário aprovado pela U.S. Food and Drug Administration: "Dentistas que aplicam agentes anestésicos locais devem ter prática em diagnóstico e tratamento das emergências que possam surgir pelo seu uso. Equipamentos de reanimação, oxigênio e outros fármacos para emergências devem estar prontamente disponíveis para uso imediato".[6] Um plano de preparativos gerais de emergências, conforme descrito no Quadro 54-2, é essencial para todo dentista. Implícito no Quadro 54-2 está a necessidade de treinar sua equipe para atingir a preparação e resposta nas emergências médicas no consultório dentário, com cada membro dessa equipe (recepcionista, auxiliar de consultório odontológico, técnico em higiene odontológica e dentista) responsável por uma função específica.

A preparação deve ser adaptada e individualizada de acordo com o tipo de paciente a ser tratado (p. ex., paciente jovem saudável em consulta ortodôntica *versus* paciente medicamente comprometido em consulta periodôntica), localização (em cenário urbano, onde a ajuda para emergência está próxima *versus* localização rural, onde poderá haver uma significativa demora até a ajuda chegar) e treinamento (se o dentista e sua equipe são capazes de realizar os protocolos e procedimentos avançados de emergência). Embora um guia completo com características fisiopatológicas, prevenção, diagnóstico e gestão de emergências médicas específicas esteja além do objetivo deste capítulo, diversas fontes com esta finalidade estão listadas nas referências gerais. Nos casos em que sedação ou anestesia geral são realizadas, treinamento e equipamentos avançados para emergências são necessários e, muitas vezes, propalados com ações praticadas pelo dentista.

QUADRO 54-1

Emergências Médicas de Relevância na Prática Odontológica

Síncope
Hiperventilação
Angina
Infarto do miocárdio
Hipertensão
Hipotensão
Hemorragia
Acidente vascular encefálico
Mal súbito
Choque insulínico/coma diabético
Asma
Choque anafilático/outras reações alérgicas

FÁRMACOS PARA EMERGÊNCIAS

Embora muitas emergências médicas possam ser adequadamente tratadas sem o uso de fármacos, todo consultório odontológico deve conter um conjunto (*kit*) de emergência com fármacos apropriados, de acordo com o treinamento do dentista em particular, do paciente a ser tratado e do tipo de procedimento que será realizado.[2,18] Nenhum fármaco pode substituir um profissional de saúde e uma equipe de apoio devidamente treinados em diagnosticar e tratar emergências. Não obstante, a aquisição de um *kit* de emergência de modelo adequado pode desempenhar papel fundamental para indicar o curso e o resultado do tratamento da emergência.

Além de determinar os fármacos que precisam ser incluídos nesse *kit* de emergência, o dentista deve entender que ele deve ter sólida base de conhecimento para usá-los. Em meio a uma emergência médica, com o paciente, por definição, em situação anormal ou mesmo criticamente grave, não há tempo para começar a ler rótulos, folhear textos sobre emergências ou administrar fármacos, como sugerido por um folheto no *kit* de emergência. Além disso, existe uma considerável diferença entre o conhecimento teórico de como se tratar uma emergência e ser capaz de colocar essas habilidades cognitivas para o uso prático. Treinamentos e revisões constantes mantêm a equipe odontológica apta. Educação regular continuada em emergências médicas, revisão dos novos avanços em farmacologia, certificação e revisão em SBV

QUADRO 54-2

Lista de Prevenção nas Emergências

Todos os membros da equipe possuem funções específicas.
Planos de contingências estão prontos para o caso de perda de um membro da equipe.
Todos os membros da equipe possuem formação adequada na gestão das emergências médicas.
Todos os membros da equipe possuem formação atualizada em SBV.
O consultório odontológico possui equipamentos e suprimentos de emergência para os atendimentos.
Periódicas simulações de emergências são realizadas sem aviso prévio, pelo menos trimestralmente.
Números de telefones de emergências estão colocados em destaque em cada aparelho telefônico.
Torpedos de oxigênio e sistemas de oxigenação são atualizados regularmente. Outros equipamentos para apoio a emergências respiratórias estão presentes, em perfeito estado de funcionamento e posicionados de acordo com o plano de emergência.
Todos os fármacos de emergência são atualizados mensalmente para assegurar que fármacos vencidos sejam repostos.
Todos os insumos são repostos imediatamente após o uso.
Há um técnico específico ao qual é atribuída a atualização e documentação da lista de revisão acima mencionada.

Modificado do Fast TB, Martin MD, Ellis TM: Emergency preparedness: a survey of dental practitioners, *J Am Dent Assoc* 112:449-501, 1986.

(suporte básico de vida) e suporte avançado de vida cardíaca (SAVC), além de simulações de emergências, são os melhores métodos para se preparar para essas emergências.

Muitos estados exigem certificado em SBV (suporte básico de vida) para graduados de Odontologia e, em consultórios que usam sedação profunda ou anestesia geral, treinamento em SAVC é um procedimento padrão. Sem atenção imediata ao ARCD (vias *a*éreas, *r*espiração, *c*irculação e *d*esfibrilação) em reanimação cardiopulmonar (RCP), os fármacos são de pouco valor. O advento de desfibriladores externos automáticos fez da desfibrilação imediata parte integrante do SBV "cadeia de sobrevivência" para o tratamento da parada cardíaca. Desde janeiro de 1998, cursos para auxiliares da área de saúde RCP, realizados pela American Heart Association, incluem um módulo obrigatório em aplicação e uso de desfibriladores externos automáticos.[7] Alguns estados começaram a exigir a presença de desfibriladores externos automáticos nos consultórios odontológicos em geral.

A relação dos fármacos e o tipo de intervenção que poderá ser realizada pelo dentista durante uma emergência médica são questões controversos. Se alguma consequência do tratamento odontológico previsto provocar qualquer dano, algum tipo de responsabilidade poderá ser imposta.[41] Fármacos para emergência são, em geral, potentes, com compostos que atuam rapidamente. O enfoque correto para o uso de fármacos em qualquer emergência médica deve ser essencialmente de suporte e do tipo conservador. Em uma revisão sobre a utilização, durante um período de dois anos, de 8.500 conjuntos de fármacos para emergências comprados por dentistas, foi relatada incidência de uso de 0,75%.[47]

Os *kits* de emergência também podem ser organizados de acordo com cada profissional em particular ou podem ser comprados já prontos no comércio. Muitos dentistas ficam incomodados em escolher e comprar os fármacos individualizados para montar seus *kits* de emergência, e a compra de um *kit* de boa qualidade modificado para Odontologia, disponível no mercado, pode proporcionar a disponibilidade de fármacos compatíveis (p. ex., fármacos atualizados periodicamente) de forma organizada.

Geralmente, existe a tendência de se superequipar o *kit* para dentistas com fármacos que estão além das necessidades e dos conhecimentos de muitos dentistas clínicos. Os fármacos colocados no *kit* do consultório devem incluir somente fármacos familiares ao dentista. Somente uma substância deve ser incluída para cada necessidade em particular. Os fármacos mais interessantes para o *kit* são aqueles mais fáceis em se conhecer seu uso adequado, especialmente na situação de emergência.[37] Muitos autores, conselhos regionais de Odontologia, fornecedores comerciais e grupos de profissionais deram sugestões para a composição do *kit*.[32] Sua composição varia muito e depende do treinamento e da filosofia de atendimento de emergência de quem o criou, especificamente se os *kits* são para Odontologia e se serão utilizadas sedação ou anestesias. Determinadas características farmacológicas destes fármacos são discutidas em outros capítulos.

TABELA **54-1**

Fármacos para Emergências Críticas

FÁRMACO	INDICAÇÕES	APRESENTAÇÕES
Oxigênio	Para o uso em todas as emergências médicas em que a hipóxia possa estar presente	Cilindros de aço (verde); torpedos de 690 L
Adrenalina	Reações alérgicas agudas, asmas agudas (que não responderam a inaladores adrenérgicos)	Ampolas; 1 mg; Frascos: 1 e 30 mg; Seringas: 0,3 e 1 mg
Nitroglicerina	Angina, infarto agudo do miocárdio	Tabletes (sublingual): 0,15; 0,3; 0,4 e 0,6 mg; *spray*: 0,4 mg/ aciomamento
Salbutamol	Para broncodilatação	Aerossol: 90 µg/ acionamento
Glicose	Episódios de hipoglicemia	Preparações variadas orais/ transmucosas (suco de laranja, glacê de bolo, Coca-cola)
Aspirina	Para reduzir a agregação plaquetária	Aspirinas mastigáveis: 81-325 mg

Dados compilados do Curriculum guidelines for management of medical emergencies in dental education, *J Dent Educ* 54:337-338, 1990; Fast TB, Martin MD, Ellis TM: Emergency preparedness: a survey of dental practitioners, *J Am Dent Assoc* 112:449-501, 1986; Lipp M, KubotaY, Malamed SF, *et al*: Management of an emergency: to be prepared for the unwanted event, *Anesth Pain Control Dent* 2:90-102, 1992; Malamed SF: *Medical emergencies in the dental office*, ed 5, St Louis, 2000, Mosby; Malamed SF: Drugs for medical emergencies in the dental office. In Ciancio SG, editor: *ADA guide to dental therapeutics*, ed 3, Chicago, 2003. ADA Publishing; Moore PA: Review of medical emergencies in dentistry: staff training and prevention, part 1, *Gen Dent* 36:14-17, 1988. Phero JC: Maintaining preparedness for the life-threatening office medical emergency, *Dent Econ* 81:47-50, 1991; Stewart D: Emergency resuscitation kits, *SAAD Digest* 6:223-231, 1987.

Fármacos para Emergências Críticas

Todo dentista deve guardar certos fármacos prontamente disponíveis no consultório dentro da validade para imediata administração (Tabela 54-1). Os dentistas devem saber prontamente quando, como e quais doses administrar dessas substâncias específicas para situações com risco de vida iminente.

Oxigênio

O oxigênio é um dos principais, se não o principal, fármacos de emergência, indicado em qualquer emergência médica na qual a hipóxia possa estar presente. Estas emergências incluem, mas não estão limitadas, distúrbios agudos envolvendo o sistema cardiovascular, sistema respiratório e o SNC. Em um paciente com hipóxia, a respiração enriquecida de oxigênio eleva a tensão do oxigênio arterial, a qual melhora a oxigenação dos tecidos periféricos. Em função do declive da curva de dissociação da oxiemoglobina, discreto aumento na tensão do oxigênio pode alterar significativamente a saturação em pacientes com hipóxia. A hipóxia leva ao metabolismo anaeróbico e à acidose metabólica, os quais frequentemente afetam adversamente a eficácia das intervenções farmacológicas de emergência.

O oxigênio pode ser administrado ao paciente que respira espontaneamente por meio de máscara aberta, cânula nasal ou anteparo nasal. O consultório odontológico também deve estar capacitado para a administração do oxigênio via ventilação por pressão positiva. A ventilação controlada pode ser realizada com a utilização de máscara com dispositivo de válvula e bolsa (consistindo em uma máscara, um dispositivo autoinflável e uma válvula que impeça o retorno do ar) ou aparelho para ventilação manualmente ativado, com alimentação de oxigênio (consiste em uma máscara conectada a uma válvula ativada por alavanca e uma tubulação de alta pressão para o suprimento de oxigênio). Cada método para prover a ventilação com pressão positiva requer prática para sua utilização eficaz. Proporcionar vedação em torno do nariz e da boca, enquanto se ventila o paciente, pode ser difícil com a máscara com o dispositivo tipo bolsa. O aparelho com o oxigênio ligado é de mais fácil utilização, mas deve-se tomar cuidado para não encher o estômago de ar. Entretanto, ambas as técnicas são preferíveis às técnicas tipo boca a boca, boca-nariz ou boca – máscara.[3] Vias auxiliares, como as vias aéreas orofaríngeas e nasofaríngeas, equipamento endotraqueal, máscaras de vias aéreas laríngeas e os meios para se estabelecer uma via aérea por cricotomia e ventilação transtraqueal podem ser úteis, ou até mesmo vitais, nas mãos de um profissional de saúde treinado e

experiente. Sem treinamento apropriado, entretanto, seu uso pode provocar danos na emergência aguda.

Embora a toxicidade por oxigênio possa ocorrer após o uso prolongado de terapia com concentrações elevadas do mesmo, isto não é um problema durante a reanimação clínica. Esta declaração é verdadeira mesmo para os raros pacientes nos quais os movimentos respiratórios dependem da hipóxia, em razão das elevadas concentrações crônicas de dióxido de carbono. Se indicado clinicamente, o oxigênio nunca deve ser suspenso durante qualquer emergência médica.[8] A concentração de oxigênio inspirado depende do sistema de administração utilizado (Quadro 54-3).

Adrenalina

A adrenalina é o fármaco injetável mais importante no *kit* de emergência odontológica. A adrenalina é uma catecolamina endógena com ação estimulante de receptores α- e β-adrenérgicos. É o fármaco de escolha para o controle das manifestações cardiovasculares e respiratórias agudas das reações alérgicas. As ações farmacológicas benéficas da adrenalina, quando usada em dosagens reanimadoras, incluem broncodilatação, aumento da resistência vascular sistêmica, aumento da pressão arterial, aumento da frequência cardíaca, aumento das contrações do miocárdio e aumento do fluxo sanguíneo do miocárdio e cerebral.

Para o tratamento eficaz das reações alérgicas agudas, a adrenalina deve ser administrada tão logo a condição seja diagnosticada. O fármaco pode ser injetado via subcutânea, 0,3 a 0,5 mL de solução 1:1000, ou via intramuscular (para emergências mais sérias). A adrenalina deve estar disponível em seringas pré-preparadas ou autoinjetáveis para uso imediato. A via intravenosa (em infusão lenta) também é preconizada, mas esta pode induzir ou exacerbar fibrilação ventricular, especialmente em pacientes que fazem uso de digitálicos.

Por causa de seu intenso efeito broncodilatador, a adrenalina também é indicada para o tratamento de crise asmática aguda não revertida por aerossóis de antagonistas dos receptores β-adrenérgicos. A adrenalina também pode ser introduzida diretamente na árvore traqueobrônquica por um tubo endotraqueal, com bons resultados.[19] A adrenalina é um dos principais compostos vasoativos indicado para uso durante a parada cardíaca em razão de sua capacidade para elevar a pressão de perfusão coronariana.[3,42]

Nitroglicerina

Embora a nitroglicerina esteja disponível em muitas apresentações – apresentações orais e transmucosas de longa duração, emplastros transcutâneos e soluções intravenosas – a forma adequada para se ter em um consultório odontológico é o tablete sublingual ou o *spray* translingual. A nitroglicerina é o tratamento de escolha para angina aguda. Ela atua principalmente pelo relaxamento do músculo liso vascular, dilatando o sistema de leitos vasculares venosos e arteriais, levando à redução do retorno venoso e da resistência vascular sistêmica. Estas ações combinam-se para reduzir o consumo de oxigênio do miocárdio. Inicialmente, administra-se um tablete ou *spray* (0,4 mg). Esta dose pode ser repetida duas vezes em intervalos de 5 minutos para a dose total de três aplicações. O alívio deve ocorrer dentro de 1 a 2 minutos; se o desconforto não for alcançado, devemos considerar o diagnóstico de evolução para infarto do miocárdio.[53]

As contraindicações para a administração da nitroglicerina incluem pacientes que sejam hipotensos e pacientes que tenham recebido sildenafila (Viagra®) recentemente. A combinação da nitroglicerina com a sildenafila, pode levar à profunda hipotensão e inconsciência.

Broncodilatador

A inalação de antagonistas dos receptores β_2-adrenérgicos, como metaproterenol, terbutalina ou salbutamol, é usada no tratamento de broncospasmos agudos que ocorrem durante a crise asmática e na anafilaxia.[39] Seu uso resulta no relaxamento da musculatura lisa dos brônquios e na inibição dos mediadores químicos liberados durante reações de hipersensibilidade. O salbutamol ou o levalbuterol são excelentes escolhas, porque ambos apresentam menores efeitos cardiovasculares adversos, quando comparados a outros broncodilatadores.

Glicose

Preparados de glicose são usados na hipoglicemia, que resulta do jejum ou do desequilíbrio da insulina/carboidratos em paciente com diabetes melito. Se o paciente estiver consciente, carboidratos orais, como suco de laranja, barra de chocolate, glacê de bolo ou Coca-cola®, agem rapidamente, restaurando a circulação da glicose no sangue. Se o paciente estiver inconsciente e houver suspeita de hipoglicemia aguda, a administração intravenosa de solução de dextrose a 50% ou a administração intravenosa ou intramuscular de glucagon (que aumenta a glicose sanguínea por seus efeitos sobre o glicogênio hepático) é o tratamento de escolha. Não existe lugar para insulina no consultório odontológico.

Aspirina

A propriedade antiplaquetária da aspirina tem demonstrado diminuir drasticamente a isquemia do miocárdio, quando administrada a paciente durante a evolução de infarto do miocárdio; a aspirina não tem substitutos para esta indicação. Contraindicações ao uso da aspirina incluem pacientes com intolerância à mesma, além de pacientes portadores de alterações sanguíneas graves.[24]

Fármacos para Suporte Primário

Os fármacos para suporte primário são úteis para tratar emergências médicas que não costumam ser uma forma grave de risco de vida (Tabela 54-2). Embora os dentistas não tenham que incluir

QUADRO **54-3**

Concentrações de Oxigênio Inspiradas com os Diferentes Sistemas de Administração

SISTEMA DE ADMINISTRAÇÃO	CONCENTRAÇÃO DE OXIGÊNIO INSPIRADA (%)
Respiração espontânea	
Cânula nasal	25-45
Máscara facial	40-60
Ventilação com pressão positiva	
Boca a boca	17
Boca-máscara (fluxo de oxigênio para máscara de 10mL/min)	80
Máscara com válvula e bolsa	75-95
Aparelho para ventilação manualmente ativado com alimentação de oxigênio	75-95

TABELA **54-2**

Fármacos para Suporte Primário em Emergências

CATEGORIA	FÁRMACO PADRÃO	APRESENTAÇÕES
Anticonvulsivantes	Diazepan	Ampolas e seringas: 10 mg; frascos: 10, 20 e 50 mg
Corticosteroides	Succinato sódico de hidrocortisona	Frascos: 100, 250, 500 mg, e 1 g
Anti-histamínicos	Difenidramina	Ampolas: 50 mg; frascos: 50, 100, 300 e 500 mg
Estimulante respiratório	Amônia aromática	Ampolas: 0,4 mL

estes fármacos no *kit* de emergência, todos eles são úteis, especialmente em situações nas quais o dentista esteja familiarizado com seu uso e onde os serviços de emergência médicas podem não estar imediatamente disponíveis.

Anticonvulsivantes

As crises que podem necessitar de intervenções médicas imediatas podem estar associadas a epilepsia, episódios de hiperventilação, acidente vascular encefálico, reações hipoglicêmicas ou síncopes vasodepressoras. Sobredosagens de anestésicos locais ou introdução intravascular acidental também podem requerer a administração de anticonvulsivantes. A conduta preconizada para a crise epileptiforme que interfira na ventilação ou persista por mais de 5 minutos inclui o uso de um benzodiazepínico intravenoso, tipo diazepam ou um benzodiazepínico hidrossolúvel, como o midazolam, que também pode ser administrado por via intramuscular.[38,40,48]

Corticosteroides

Os corticosteroides são usados como conduta definitiva nas reações alérgicas agudas e na insuficiência renal aguda. A resposta, mesmo a um corticosteroide intravenoso, como o succinato sódico de hidrocortisona, é demorada, mas a medicação pode ser útil em impedir a progressão de processos de hipersensibilidade (alérgicos) graves ou choques anafiláticos.[46] O dentista pode deparar-se com o que inicialmente aparenta ser um episódio de síncope, mas é, na realidade, um problema mais sério de insuficiência renal aguda em pacientes que utilizam, a longo prazo, corticosteroides sistêmicos para tratar condições médicas crônicas ou pacientes portadores de insuficiência renal prévia, como na doença de Addison. Para esta situação de emergência, com risco de vida, são necessários o pronto diagnóstico, as técnicas de SBV e as injeções de corticosteroides.[21]

Anti-histamínicos

Os anti-histamínicos, como a difenidramina, são úteis no tratamento de reações alérgicas menores ou tardias e como adjuntos no controle de reações alérgicas agudas ou de choques anafiláticos. Os efeitos adversos dos anti-histamínicos incluem depressão do SNC, que resulta em sonolência, espessamento das secreções traqueobrônquicas e diminuição da pressão sanguínea.

Estimulantes respiratórios

A amônia aromática é um agente tóxico irritante para as membranas das mucosas e estimulante dos centros respiratórios e vasomotores da medula. É usada, em geral, como agente estimulante durante episódios de síncopes.

Fármacos para Suporte Avançado de Vida Cardíaca

O SAVC é o cuidado padrão para reanimação usado de uma forma global por equipes de assistência à saúde com formação e treinamento avançados. A parada cardíaca e o infarto agudo do miocárdio são as principais causas de mortalidade. A farmacoterapia desempenha um importante papel no controle desses pacientes; manuais de SAVC fornecem específicas recomendações para terapia medicamentosa. Estes manuais são constantemente revisados e atualizados e atualmente estão divididos em SAVC [22] e suporte de vida avançado em pediatria.[23] Incluso neste treinamento está o uso de diversos antiarrítmicos e medicações vasoativas (Tabela 54-3).[10] O treinamento em SAVC é necessário para dentistas que fazem uso de sedação profunda e anestesia geral e é frequentemente exigido por leis estaduais para profissionais que usam sedação moderada. Regulamentos estaduais devem ser consultados para determinar quais os fármacos descritos aqui que podem estar disponíveis nos locais onde a sedação ou a anestesia serão administradas. As maiores mudanças no mais recente manual de SAVC são a menor ênfase no uso de medicações adicionais, controle do ritmo, e qualquer manobra que desempenhe compressão torácica por mais de 10 segundos e maior ênfase na busca e no tratamento das causas da parada cardíaca súbita (Tabela 54-4).

As alterações do ritmo da pulsação estão divididas em: ritmos que podem levar ao choque e ritmos que não costumam levar a isso. Os que podem levar ao estado de choque são a fibrilação ventricular (FV) ou a taquicardia ventricular (TV). Nas FV/TV, a terapia definitiva consiste na cardioversão com choques elétricos. A terapia medicamentosa pode ser administrada via intravenosa, intraóssea e endotraqueal. Se FV/TV persistir, fármacos vasoativos, como adrenalina ou vasopressina ou ambos são recomendados para facilitar a desfibrilação. Antiarrítmicos, como amiodarona ou

TABELA **54-3**

Fármacos para Suporte de Vida Avançado Cardíaco

FÁRMACO	INDICAÇÃO
Antiarrítmicos	
Lidocaína	Taquiacardia ventricular, taquicardia ventricular sem pulso, fibrilação ventricular
Amiodarona	Taquicardia ventricular sem pulso ou fibrilação ventricular, taquicardia supraventricular (a maioria das formas)
Procainamida	Taquicardia ventricular intermitente/recorrente
Verapamil, diltiazem	*Flutter* atrial ou fibrilação atrial, taquicardia supraventricular
Adenosina	Taquicardia supraventricular
Atropina	Bradicardia, assistolia, alguns tipos de bloqueio atrioventricular
Sulfato de magnésio	*Torsade de pointes*, fibrilação ventricular (se houver baixa dos níveis de magnésio)
β-bloqueadores (p. ex., propanolol)	*Flutter* atrial ou fibrilação atrial, taquicardia supraventricular, taquicardia ventricular refratária
Inotrópicos	
Adrenalina	Choque anafilático, assistolia, atividade elétrica sem pulso, taquicardia ventricular sem pulso ou fibrilação ventricular, bradicardia
Vasopressina	Taquicardia ventricular sem pulso ou fibrilação ventricular
Noradrenalina	Hipotensão refratária
Dopamina	Bradicardia, hipotensão
Dobutamina	Insuficiência cardíaca congestiva
Isoproterenol	Bradicardia refratária sintomática, síndrome do QT longo
Digoxina	*Flutter* atrial, fibrilação, insuficiência cardíaca
Anrinona	Insuficiência cardíaca congestiva refratária
Milrinona	Insuficiência cardíaca congestiva refratária
Vasodilatadores/Anti-hipertensivos	
Nitroprussiato	Hipertensão, insuficiência cardíaca aguda
Nitroglicerina	Hipertensão, insuficiência cardíaca aguda, angina
Outros	
Bicarbonato de Sódio	Hipercalemia, acidose metabólica com perda de bicarbonato, acidose láctica com hipóxia
Morfina	Edema agudo de pulmão, dor e ansiedade
Furosemida	Edema agudo de pulmão
Agentes Trombolíticos (p. ex., alteplase, estreptoquinase)	Trombose aguda

TABELA **54-4**

Classificação dos Fármacos Essenciais para Suporte Avançado de Vida Cardíaca (SAVC)

FÁRMACO	RITMO PARA INDICAÇÃO	DOSE	RECOMENDAÇÃO DA CLASSE	COMENTÁRIOS
Adenosina	TV	6 mg	I	Deve ser administrada rapidamente. Pode ser repetida na dose de 12 mg por duas doses adicionais. Em pacientes fazendo uso de carbamazepina e dipiridamol, ou em transplantados cardíacos, use dose inicial de 3 mg
Amiodarona	TV ou FV sem pulso	300 mg IV	IIb	Não é necessário diluir. Pode ser repetida com 150 mg IV em 3-5 min
	TV estável	150 mg	IIb	Para evitar hipotensão, administrar após 10 min. A dose pode ser repetida conforme o necessário, no máximo 2,2 g/24 horas. Uma opção é seguir continuamente com doses de 1 mg/min por 6 horas, e então reduzir para 0,5 mg/min por 18 horas. Doses complementares de 150 mg podem ser repetidas a cada 10 min conforme necessário para arritmias reentrantes ou resistentes
Atropina	Bradicardia sintomática	0,5 mg IV ou IO	IIa	Dose máxima de 3 mg
	Assistolia	1 mg IV ou IO	Indeterminado	Repetir a cada 3-5 min, no máximo até 3 mg
	PEA	1 mg IV ou IO	Indeterminado	Repetir a cada 3-5 min, no máximo até 3 mg, indicado apenas se a resposta for lenta
Diltiazem	Fibrilação atrial	0,25 mg/kg	IIa	Pode ser repetida a dose de 15-20 min em 0,35 mg/kg. Administrar após 2 min. A dose é seguida de infusão de 5-15 mg/horas
	TSV	0,25 mg/kg	IIb	Pode ser repetida a dose de 15-20 min (0,35 mg/kg). Administrar após 2 min. A dose é seguida por infusão em 5-15 mg/horas
Dopamina	Bradicardia sintomática	2-10 µg/kg/min	IIb	Administrar como infusão contínua
Adrenalina	TV ou FV sem pulso	1 mg IV ou IO	IIb	Repetir a cada 3-5 min
	Bradicardia sintomática	2-10 µg/min infusão	IIb	Administrar como infusão contínua
	PEA	1 mg IV ou IO	IIb	Repetir a cada 3-5 min
	Assistolia	1 mg IV ou IO	IIb	Repetir a cada 3-5 min
Ibutilida	Fibrilação atrial	1 mg se ≥ 60 kg 0,01 mg/kg se < 60 kg	IIb	Administrar após 10 min. Essa dose pode ser repetida 10 min após a realização da primeira dose
Lidocaína	TV ou FV sem pulso	1-1,5 mg/kg IV ou IO	Inderterminado	Repetidas doses de 0,5-0,75 mg/kg podem ser dadas a cada 5-10 min (dose máxima de 3 mg/kg). Infusão contínua em ritmo de 1-4 mg/min
	TV estável	0,5-0,75 mg/kg IV ou IO	Indeterminado	Repetidas doses de 0,5-0,75 mg/kg podem ser administradas a cada 5-10 min (dose máxima de 3 mg/kg). Infusão contínua em ritmo de 1-4 mg/min
Magnésio	TV ou FV sem pulso associado a *torsades pointes*	1-2 g Iv ou IO	IIa	Se o pulso estiver ausente, diluir dextrose a 5% em 10 mL de água, e administrar após 5-10 min. Se o pulso estiver presente, misturar dextrose a 5% em 50-100 mL de água, e administrar após 5-60 min
Procainamida	TV estável	20 mg/min	IIa	Administrar até a arritmia ser eliminada, ocorrência de hipotensão, QRS ampliar-se a > 50% do patamar inicial, ou até que o total de 17 mg/kg tenha sido administrado. Administrar a uma infusão média de 1-4 mg/min

IO, Intraósseo; *IV*, intravenoso; *PEA*, atividade elétrica sem pulso; *TSV*, taquicardia supraventricular; *FV*, fibrilação ventricular; *TV*, taquicardia ventricular.

Continua

TABELA **54-4**

Classificação dos Fármacos Essenciais para Suporte Avançado de Vida Cardíaca (SAVC) — cont.

FÁRMACO	RITMO PARA INDICAÇÃO	DOSE	RECOMENDAÇÃO DA CLASSE	COMENTÁRIOS
Procainamide (cont.)	Fibrilação atrial	20 mg/min	Não avaliado	Administrar até a arritmia ser eliminada, ocorrência de hipotensão, QRS ampliar-se a > 50% do patamar inicial, ou até que o total de 17 mg/kg tenha sido administrado. Administrar a uma infusão média de 1-4 mg/min. Evitar o uso em pacientes com disfunção ventricular esquerda
Vasopressina	TV ou FV sem pulso, PEA ou assistolia	40 U IV ou IO	Indeterminado	Pode ser administrado uma vez. Pode substituir a primeira ou segunda dose da adrenalina
Verapamil	TSV	2,5-5 mg IV	IIa	Administrar após 2 min. Dose de 5-10 mg pode ser repetida em 15-30 min (dose total de 20 mg). A dosagem alternativa é 5 mg a cada 15 min (dose total 30 mg)

De Emergency Cardiovascular Care Committee, Subcommittees and Task Forces of the American Heart Association Guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency care, *Circulation* 112 (Suppl 24): IV -1-IV-203,2005.
IO, Intraósseo; *IV*, intravenoso; *PEA*, atividade elétrica sem pulso; *TSV*, taquicardia supraventricular; *FV*, fibrilação ventricular; *TV*, taquicardia ventricular.

lidocaína, também são indicados. Os ritmos que não costumam levar ao estado de choque incluem a assistolia e a atividade elétrica sem pulso. A terapia medicamentosa inclui adrenalina e vasopressina. Se a atividade elétrica sem pulso persistir, pode-se fazer uso de atropina.

A bradicardia sintomática é definida como frequência cardíaca inferior a 60 batimentos/min, combinada com sintomas como hipotensão, alteração do estado mental, dor no peito, síncope ou outros sinais de choque. Além da cardioversão, doses de atropina, adrenalina, dobutamina ou infusões de dopamina podem estar indicadas, dependendo do grau do bloqueio atrioventricular seguido de estimulação transcutânea, se estes fármacos forem ineficazes.

A taquicardia sintomática é definida como frequência cardíaca superior a 100 batimentos/min, associada a sintomas de estado de choque. O tratamento pode variar de cardioversão sincronizada à terapia medicamentosa. O tratamento para pacientes estáveis baseia-se na classificação do ritmo entre complexos pequenos e amplos de taquicardia. Manobras vagais, administração de adenosina ou administração de fármacos de segunda linha, como os bloqueadores de canais de cálcio ou β-bloqueadores deverão ser considerados. Estes fármacos não devem ser usados por portadores de síndrome de Wolff-Parkinson-White.

Taquicardias comuns, de complexos amplos (QRS > 0,12 segundos), incluem TV, taquicardia supraventricular com distorções e outras taquicardias associadas, com ou mediadas por vias acessórias. A imediata cardioversão sincronizada é realizada para taquicardia ventricular instável em função do fenômeno de reentrada, fibrilação atrial instável, *flutter* instável e TV monomórfica instável. A adenosina é recomendada para taquicardias de complexos amplos que se acredita ser taquicardia supraventricular. Se a taquicardia for TV e o paciente estiver estabilizado, um fármaco antiarrítmico, como a amiodarona ou a procainamida, pode ser administrado.

Agentes antiarrítmicos

Além da desfibrilação, que é a única intervenção comprovada a proporcionar o retorno da circulação espontânea em pacientes apresentando FV, os fármacos antiarrítmicos têm sido preconizados como tratamentos coadjuvantes com potencial para normalizar a despolarização e a condução anômala das células do miocárdio.[1] A amiodarona é recomendada para o tratamento de FV ou TV sem pulso que não reagem a outras medições. A amiodarona é um fármaco complexo que atua nos canais de Na^+, K^+ e Ca^{++} e tem propriedades α-adrenérgica e β-bloqueadoras. No cenário de emergência, é administrada em dose intravenosa inicial de 150 mg e, após 15 minutos, seguida pela infusa de manutenção de 1 mg/min pelas próximas 6 horas, sendo a dose cumulativa máxima de 2,2 g em 24 horas. O paciente deve ser monitorado cuidadosamente por causa das possibilidades de hipotensão e bradicardia.

A lidocaína, antiarrítmico da classe IB, atua pela inibição do fluxo de íons através dos canais de Na^+ e tem sido usada por anos para TV/FV sem pulso. Ultimamente, tem sido relegada por um fármaco alternativo para o tratamento de FV e TV sem pulso, mas ainda tem sua utilidade como uma alternativa à amiodarona quando não há disponibilidade da mesma.[51]

O manual de SAVC de 2005 não recomenda o uso de procainamida para supressão de TV/FV sem pulso. Esta pode ser útil em pacientes que foram reanimados e ainda estão instáveis apesar das doses de amiodarona ou lidocaína.[16] O bretílio já não é mais utilizado no tratamento de TV e FV.[22,28]

O verapamil e o diltiazem são bloqueadores dos canais de cálcio não diidropiridínicos que inibem o afluxo tardio do Ca^{++} extracelular por meio dos canais de Ca^{++}, promovendo inibição automática no nódulo sinoatrial e sobre a condução via nódulo AV. O verapamil é usado para inibir taquiarritmias reentrantes que necessitam de condução nodal AV para sua continuação e para controlar o ritmo ventricular em pacientes com fibrilação atrial ou flutter ou taquicardia atrial multifocal. O diltiazem é usado para as mesmas indicações, mas parece produzir menor depressão do miocárdio que o verapamil.[49] Em função de sua margem de segurança baixa, os digitálicos, na maioria das vezes, têm sido substituídos pelos bloqueadores dos canais de Ca^{++} e β-bloqueadores para o tratamento da fibrilação atrial aguda.[20,22]

A adenosina é um nucleosídeo endógeno tipo purina, que atua pela depressão AV temporária e pela atividade do nódulo sinusal. Este é um fármaco importante para controle da taquicardia reentrante nodular AV e da taquicardia juncional.[13] A dose administrada é a indicada para taquicardia supraventricular paroxística.

A atropina inibe as respostas colinérgicas que diminuem o ritmo cardíaco e a resistência do sistema vascular e é usada para aumentar o ritmo cardíaco durante episódios de bradicardia sinusal sintomática resultante da atividade excessiva do sistema nervoso parassimpático. Também é administrada para a assistolia e para a presença de lenta atividade elétrica sem pulso, quando da hipótese de a estimulação vagal excessiva ter sido a responsável pelo colapso cardiovascular. Como a atropina pode aumentar a demanda de oxigênio para o miocárdio, precipitar taquicardias e expandir a

zona de infarto, ela deve ser utilizada com muito cuidado em pacientes com suposto infarto do miocárdio.[50]

Pacientes hipotensos podem necessitar de infusão contínua de um potente inotrópico ou vasopressor para suporte hemodinâmico. As infusões típicas incluem adrenalina, dopamina, dobutamina, fenilefrina, noradrenalina ou vasopressina.

A reposição de Mg^{++} é preconizada quando a hipomagnesemia estiver presente. A hipomagnesemia pode precipitar TV polimórficas (*torsades de pointes*) e FV.[5]

Os bloqueadores β-adrenégicos, como atenolol, metoprolol, propanolol e esmolol, podem potenciar os benefícios dos agentes trombolíticos em pacientes que receberam estes agentes e têm mostrado redução na incidência de FV em pacientes que não receberam agentes trombolíticos após infarto do miocárdio. Estes fármacos também são usados no controle do ritmo ventricular na presença de taquiarritmia atrial. Os efeitos adversos dos bloqueadores β-adrenégicos estão relacionados com as suas ações no sistema da circulação cardíaca e na exacerbação do broncospasmo em pacientes com doença pulmonar preexistente.[54]

Fármacos vasoativos

Na ausência de circulação adequada, fármacos vasoconstritores, como catecolaminas ou vasopressina, podem melhorar a perfusão dos órgãos pelo aumento da pressão arterial e aórtica, resultando no aumento desejável da pressão de perfusão cerebral e coronariana, reduzindo também o fluxo sanguíneo para os músculos e tecidos viscerais. As indicações para seu uso incluem doença isquêmica cardíaca, insuficiência cardíaca aguda, choque cardiogênico e parada cardíaca.

A adrenalina atualmente é a catecolamina de primeira escolha recomendada para SAVC para TV/FV sem pulso, assistolia e controle de atividade elétrica sem pulso. Os benefícios da adrenalina nestas aplicações são sua capacidade de promover vasoconstrição e atuar como um cardiotônico, além de facilitar a perfusão cardíaca durante a RCP (ressuscitação cardiopulmonar), isto aumenta o sucesso da desfibrilação.[45]

A vasopressina causa vasoconstrição periférica pela estimulação de receptores de vasopressina localizados sob a pele e os músculos esqueléticos e os receptores de vasopressina localizados na circulação mesentérica, resultando em desvio de sangue para os órgãos vitais.[1] Somado a isto, a vasopressina potencia os efeitos das catecolaminas, aumentando a vasoconstrição, resultando em maior perfusão coronariana, o que leva à maior eficácia da RCP (ressuscitação cardiopulmonar) e aumento da sobrevivência.[52]

Pacientes hipotensos podem necessitar de infusão contínua de um potente inotrópico ou vasopressor para suporte hemodinâmico. As infusões típicas incluem adrenalina, dopamina, dobutamina, fenilefrina, noradrenalina ou vasopressina.

A noradrenalina é indicada a pacientes com baixa resistência periapical e hipotensão grave. Sob estas condições, este fármaco é um potente vasoconstritor e agente inotrópico. Podem ocorrer descamação e necrose dos tecidos se houver extravasamento durante sua administração. A dopamina é precurssor químico da noradrenalina e tem propriedades estimulantes α_1-adrenérgicas e estimulantes β_1-adrenérgicas. Receptores dopaminérgicos específicos também contribuem para as características farmacológicas cardiovasculares deste fármaco. As indicações para o uso de dopamina incluem certos tipos de choque, como os associados a insuficiência cardíaca.[8,43] A dobutamina é uma catecolamina sintética e um potente inotrópico utilizado no tratamento da insuficiência cardíaca, quando sinais e sintomas de choque estão ausentes.[8,43] A anrinona e a milrinona são agentes cardiotônicos não adrenérgicos que também causam vasodilatação com efeitos hemodinâmicos similares aos da dobutamina. Elas melhoram a função cardíaca e induzem vasodilatação periférica.[26] O cloreto de cálcio foi inicialmente lembrado por ser benéfico durante a reanimação em razão de aumentar a contração do miocárdio, mas outros estudos têm mostrado que concentrações elevadas de Ca^{++} podem ser prejudiciais.[12]

Vasodilatadores

A nitroglicerina intravenosa permite titulação controlada no relaxamento da musculatura lisa vascular. Este fármaco pode causar hipotensão grave quando administrado a paciente hipovolêmico.[25] O nitroprussiato de sódio é um vasodilatador periférico direto, extremamente potente e de rápida ação. É usado para tratamento da insuficiência cardíaca aguda e emergências hipertensivas.[44]

Bicarbonato de sódio

O bicarbonato de sódio é administrado para corrigir acidose metabólica que ocorra durante esforços de reanimação prolongados. O uso deste fármaco deve ser orientado, se possível, pela análise dos gases sanguíneos.[15]

Diuréticos

Os diuréticos, como a furosemida, são usados pelos seus efeitos venodilatadores e diuréticos no tratamento do edema agudo de pulmão e no edema cerebral, após parada cardíaca.

Morfina

A morfina é o opioide de escolha para o controle da dor torácica isquêmica e do edema agudo de pulmão. É titulada em doses intravenosas pequenas para evitar depressão respiratória.

Agentes trombolíticos

A terapia trombolítica costuma ser instituída precocemente no infarto do miocárdio para promover assimilação e dissolução do coágulo de fibrina. Estão sendo realizados muitos estudos com a estreptoquinase, a uroquinase, a anisteplase e a alteplase para determinar seus respectivos papéis no tratamento precoce do infarto do miocárdio.[17]

Fármacos Suplementares

Os fármacos suplementares são fármacos adicionais nas emergências, que devem estar disponíveis quando certos fármacos sedativos ou anestésicos são administrados. Eles incluem os que são utilizados para reverter efeitos adversos da anestesia e outros que são usados para tratar condições médicas específicas que possam ocorrer durante a anestesia.

A naloxona é um antagonista específico dos opioides, que reverte a depressão respiratória induzida pelos mesmos. Sua disponibilidade é obrigatória em eventos nos quais opioides parenterais são administrados.[31] O flumazenil é antagonista específico de benzodiazepínicos que reverte a sedação e a depressão respiratória resultantes de sua administração.[27] A succinilcolina é usada para superar laringospasmo, durante a sedação profunda/anestesia geral por relaxamento da musculatura esquelética que controla as cordas vocais. Deve ser utilizada somente por profissionais com treinamento avançado em anestesia. O dantroleno detém a síndrome da hipertermia maligna, uma alteração transmitida geneticamente, em que ocorre transtorno de liberação excessiva de cálcio na musculatura esquelética durante a anestesia geral, na qual succinilcolina ou anestésicos inalatórios voláteis são rotineiramente administrados.[4]

O uso de vasopressor parenteral para tratar hipotensão está, algumas vezes, indicado durante a anestesia. Alguns vasopressores, como a metoxamina e a fenilefrina, aumentam a pressão sanguínea por causarem vasoconstrição periférica seletivamente, e outros, como a efedrina e a mefentermina, atuam por uma combinação de vasoconstrição periférica e estimulação cardíaca.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ACLS core and supplemental drugs: Advanced Cardiovascular Life Support provider manual and student CD, Dallas, 2006, American Heart Association.
2. ADA Council on Scientific Affairs: Office Emergencies and emergency kits. *J Am Dental Assoc* 133:364-365, 2002.
3. Becker DE, Haas DA: Management of complications during moderate and deep sedation: respiratory and cardiovascular considerations. *Anesth Prog* 54:59-69, 2007.
4. Britt BA: Dantrolene. *Can Anaesth Soc J* 31:61-75, 1984.
5. Ceremuzynski L, Jurgiel R, Kulakowski P, et al: Threatening arrhythmias in acute myocardial infarction are prevented by intravenous magnesium sulfate. *Am Heart J* 118:1333-1334, 1989.
6. Cook-Waite Anesthetics, Eastman Kodak, Rochester, NY, 1993.

7. Cummings RO, Ornato JP, Thies WH, et al: Improving survival from sudden cardiac death: the "chain of survival" concept: a statement for health care professionals from the Advanced Cardiac Life Support Subcommittee and the Emergency Cardiac Care Committee, American Heart Association. *Circulation* 83:1832-1847, 1991.
8. Cummins RO, editor: *Textbook of advanced cardiac life support*, Dallas, 1997, American Heart Association.
9. Curriculum guidelines for management of medical emergencies in dental education. *J Dent Educ* 54:337-338, 1990.
10. Dager WE, Sanoksi CA, Wiggins BS, et al. Pharmacotherapy considerations in Advanced Cardiac Life Support. *Pharmacotherapy* 2006;26:1703-1729.
11. Davenport HT: Anaesthesia in the elderly, New York, 1986, Elsevier Science.
12. Dembo DH: Calcium in advanced life support. *Crit Care Med* 9:358-359, 1981.
13. DiMarco JP, Sellers TD, Berne RM, et al: Adenosine: electrophysiologic effects and therapeutic use for terminating paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 68:1254-1263, 1983.
14. Fast TB, Martin MD, Ellis TM: Emergency preparedness: a survey of dental practitioners. *J Am Dent Assoc* 112:449-501, 1986.
15. Federiuk CS, Sanders AB, Kerb KB, et al: The effect of bicarbonate on resuscitation from cardiac arrest. *Ann Emerg Med* 20:1173-1177, 1991.
16. Giardina E-GV, Heissenbuttel RH, Bigger JT Jr: Intermittent intravenous procaine amide to treat ventricular arrhythmias: correlation of plasma concentration with effect on arrhythmia, electrocardiogram, and blood pressure. *Ann Intern Med* 78:183-193, 1973.
17. Guidelines for the early management of patients with acute myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Subcommittee to Develop Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *J Am Coll Cardiol* 16:249-292, 1990.
18. Haas DA: Emergency drugs. *Dent Clin North Am* 46:815-830, 2002.
19. Hasegawa EA: The endotracheal use of emergency drugs. *Heart Lung* 15:60-63, 1986.
20. Heywood JT, Graham B, Marais GE, et al: Effects of intravenous diltiazem on rapid atrial fibrillation accompanied by congestive heart failure. *Am J Cardiol* 67:1150-1152, 1991.
21. Himathongkam T, Newmark SR, Greenfield M, et al: Acute adrenal insufficiency. *JAMA* 230:1317-1318, 1974.
22. International Consensus on Science: Guidelines 2005 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, part 4: advanced cardiovascular life support. *Circulation* 112(Suppl 1):III25-III54, 2005.
23. International Consensus on Science: Guidelines 2005 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, part 6: pediatric basic and advanced life support. *Circulation* 112(Suppl 1):III73-III90, 2005.
24. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group): Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 2:349-361, 1988.
25. Jaffe AS, Roberts R: The use of intravenous nitroglycerin in cardiovascular disease. *Pharmacotherapy* 2:273-280, 1982.
26. Klein NA, Siskind SJ, Frishman WH, et al: Hemodynamic comparison of intravenous amrinone and dobutamine in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 48:170-175, 1981.
27. Klotz U, Kanto J: Pharmacokinetics and clinical use of flumazenil (Ro 15-1788). *Clin Pharmacokinet* 14:1-12, 1988.
28. Koch-Weser J: Bretylium. *N Engl J Med* 300:473-477, 1979.
29. Lam FYW, Huang SM, Hall SD, editors: *Herbal supplements-drug interactions: scientific and regulatory perspectives*, New York, 2006, Inform Healthcare.
30. Lipp M, Kubota Y, Malamed SF, et al: Management of an emergency: to be prepared for the unwanted event. *Anesth Pain Control Dent* 2:90-102, 1992.
31. Longnecker DE, Grazis PA, Eggers GW Jr: Naloxone for antagonism of morphine-induced respiratory depression. *Anesth Analg* 52:447-453, 1973.
32. Malamed SF: Drugs for medical emergencies in the dental office. In Ciancio SG, editor: *ADA/PDR guide to dental therapeutics*, ed 4, Chicago, 2006, Thompson Healthcare.
33. Malamed SF: Managing medical emergencies. *J Am Dent Assoc* 124:40-53, 1993.
34. Malamed SF: Medical emergencies in the dental office, ed 5, St Louis, 2000, Mosby.
35. Matsuura H: Time and occurrence of systemic complications. *Anesth Prog* 36:219-228, 1989.
36. Miller CS, Kaplan AL, Guest GF, et al: Documenting medication use in adult dental patients: 1987-1991. *J Am Dent Assoc* 123:40-48, 1992.
37. Moore PA: Review of medical emergencies in dentistry: staff training and prevention, part 1. *Gen Dent* 36:14-17, 1988.
38. Munson ES, Wagman IH: Diazepam treatment of local anesthetic-induced seizures. *Anesthesiology* 37:523-528, 1972.
39. Newhouse MT, Dolovich MB: Control of asthma by aerosols. *N Engl J Med* 315:870-874, 1986.
40. Nordt SP, Clark RF: Midazolam: a review of therapeutic uses and toxicity. *J Emerg Med* 15:357-367, 1997.
41. Orr D II: Legal considerations. In Malamed SF, editor: *Medical emergencies in the dental office*, ed 6, St Louis, 2007, Mosby.
42. Otto CW, Yakaitis RW: The role of epinephrine in CPR: a reappraisal. *Ann Emerg Med* 13:840-843, 1984.
43. Otto CW, Yakaitis RW, Redding JS, et al: Comparison of dopamine, dobutamine, and epinephrine in CPR. *Crit Care Med* 9:640-643, 1981.
44. Palmer RF, Lasseter KC: Sodium nitroprusside. *N Engl J Med* 292:294-297, 1975.
45. Paradis NA, Koscove EM: Epinephrine in cardiac arrest: a critical review. *Ann Emerg Med* 19:1288-1301, 1990.
46. Patterson R, Anderson J: Allergic reactions to drugs and biologic agents. *JAMA* 248:2637-2645, 1982.
47. Phero JC: Maintaining preparedness for the life-threatening office medical emergency. *Dent Econ* 81:47-50, 1991.
48. Raines A, Henderson TR, Swinyard EA, et al: Comparison of midazolam and diazepam by the IM route for control of seizures in a mouse model of status epilepticus. *Epilepsia* 31:313-317, 1990.
49. Salerno DM, Dias VC, Kleiger RE, et al: Efficacy and safety of intravenous diltiazem for treatment of atrial fibrillation and atrial flutter. *Am J Cardiol* 63:1046-1051, 1989.
50. Scheinman MM, Thorburn D, Abbott JA: Use of atropine in patients with acute myocardial infarction and sinus bradycardia. *Circulation* 52:627-633, 1975.
51. Somberg JC, Bailin SJ, Haffajee CI, et al: Intravenous lidocaine versus intravenous amiodarone for incessant ventricular tachycardia. *Am J Cardiol* 90:853-859, 2002.
52. Wenzel V, Krismer AC, Arntz HR, et al: A comparison of vasopressin and epinephrine for out-of-hospital cardiopulmonary resuscitation. *N Engl J Med* 350:105-113, 2004.
53. Yacobi A, Amann AH, Baaski DM: Pharmaceutical considerations of nitroglycerin. *Drug Intell Clin Pharm* 17:255-263, 1983.
54. Yusuf S, Wittes J, Friedman L: Overview of results of randomized clinical trials in heart disease, I: treatments following myocardial infarction. *JAMA* 260:2088-2093, 1988.

BIBLIOGRAFIA

Adler JN, Plantz SH, Stearns DA, et al: Emergency medicine, Baltimore, 1999, Lippincott Williams & Wilkins.

Bennett JD, Rosenberg MB, editors: *Medical emergencies in dentistry*, Philadelphia, 2002, Saunders.

Bresler MJ, Sternbach G: Manual of emergency medicine, St Louis, 1998, Mosby.

Ciancio SG, editor: *ADA/PDR guide to dental therapeutics*, ed 4, Chicago, 2006, Thompson Healthcare.

Field JM, editor: *ACLS provider manual*, Dallas, 2006, American Heart Association.

International Consensus on Science: Guidelines 2005 for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care, *Circulation* 112(Suppl 1):1-384, 2005.

Lewis DP, McMullin A: Advanced protocols for medical emergencies, ed 2, Hudson, OH, Lexi-Comp, 2008.

Ma JO, Cline D, Kelen GD, et al: Emergency medical manual, ed 6, New York, 2003, McGraw-Hill.

Malamed SF: Medical emergencies in the dental office, ed 6, St Louis, 2007, Mosby.

McCarthy FM, editor: *Medical emergencies in dentistry*, Philadelphia, 1982, Saunders.

Meiller TF, Wynn RL, McMillan AM, et al: Dental office medical emergencies, ed 3, Hudson, OH, 2008, Lexi-Comp.

Scully C, Cawson R: Medical problems in dentistry, London, 2004, Elsevier.

Terezhalmy GT, Batizy LG, editors: *Urgent care in the dental office: an essential handbook*, Chicago, 1998, Quintessence Publishing.

Wynn RL, Meiller TF, Crossley HL, editors: *Drug information handbook for dentistry*, ed 15, Hudson, OH, 2009, Lexi-Comp.

CAPÍTULO 55

Prescrição Médica e Regulamentação dos Fármacos

VAHN A. LEWIS

PRESCRIÇÃO MÉDICA

A *prescrição médica* é uma ordem escrita ou verbal para a utilização de um medicamento que deve ser usado para o diagnóstico, a prevenção ou o tratamento de uma doença específica do paciente a pedido de um médico, dentista, podólogo ou veterinário licenciado. Em alguns estados, a prescrição médica também pode ser feita por optometristas treinados, assistentes de médicos ou enfermeiras registradas. A prescrição médica é um documento legal pelo qual o prescritor e o farmacêutico são responsáveis. As receitas médicas estão sujeitas às regulações estaduais, federais e locais.

Escrever a prescrição médica é uma etapa entre muitas que deve ser apropriadamente realizada para iniciar o curso da terapia (Fig. 55-1). Esse processo começa com o estabelecimento da relação prescritor-paciente de modo apropriado, o que inclui a identificação do paciente, os procedimentos adequados para o diagnóstico, a apresentação e discussão do plano de tratamento com o paciente, a disponibilidade de aconselhamento e os cuidados para o acompanhamento. Esses conceitos fundamentais foram reafirmados mais recentemente pela profissão médica com relação à prescrição *on-line* para pacientes que não são conhecidos pelo médico. Em um tribunal, a prescrição é a evidência *prima facie* que tal relacionamento existe. A escolha da terapia exige que grande número de fatores seja considerado: fatores relacionados com o paciente (p. ex., se apresenta dificuldade para engolir comprimidos) e o objetivo da terapia (cura ou controle dos sintomas); avaliação das interações medicamentosas; reconhecimento dos diversos tipos de relacionamento entre o paciente, o prescritor e as companhias de seguro de saúde, além de órgãos governamentais (que podem estabelecer guias ou limitações no pagamento dos medicamentos); custo do medicamento e se o paciente pode arcar com esse custo. Fazer prescrições fora da relação adequada prescritor-paciente não é uma conduta profissional.

A prescrição deve ser feita de forma ponderada e deliberada, e devem estar asseguradas todas as condições para que não ocorram erros na prescrição. Em 1999, o relatório "Errar é Humano" do *Institute of Medicine* documentou aumento na frequência de erros médicos.[9] O relatório analisava a natureza dos erros e os classificou entre deslizes, lapsos e erros. Os deslizes e os lapsos ocorrem quando o prescritor sabe o procedimento correto, porém falha em fazê-lo corretamente. Os erros são resultados da falta de compreensão do correto desenvolvimento da ação.

Os deslizes e os lapsos podem ser influenciados pelas condições com as quais cada prescrição é feita, interrupções durante a escrita da prescrição ou escrever o nome incorreto de um fármaco que, eventualmente, se sabe de cor, embora se pareça com o nome do fármaco pretendido. A esse respeito, muitas sugestões foram feitas, como a padronização das regras de prescrição, utilização de sistema automatizado para a prescrição de receitas e programação (*software*) farmacêutica específica; possuir as informações necessárias do paciente que estejam disponíveis no local de atendimento e melhorar o conhecimento do (a) paciente com relação ao seu tratamento. Algumas áreas em que frequentemente ocorrem erros incluem a escrita manual, o cálculo incorreto das doses pediátricas dos fármacos, a confusão com os nomes similares de fármacos, prescrições de fármacos aos quais o paciente é alérgico ou intolerante, e formas de administração inapropriadas. Existe relação entre o aumento no número de pacientes atendidos (médico sobrecarregado) e o aumento dos erros. Novos erros também ocorrem quando são introduzidos novos lançamentos terapêuticos. Os inquéritos sobre as prescrições encontraram erros não somente em uma única prescrição, mas também entre diferentes prescrições para o mesmo paciente, na forma de interações ou incompatibilidades medicamentosas.

Classificação Legal dos Fármacos

Os fármacos podem ser classificados de acordo com as restrições legais que regem seu uso como fármacos isentos de prescrição médica (MIP), sob prescrição ou fármacos controlados. Como determinado pela U.S. Food and Drug Administration (FDA), um fármaco sob prescrição é aquele que necessita de prescrição para ser liberado pelo farmacêutico, enquanto um fármaco (MIP) pode ser comprado sem nenhuma prescrição médica. A determinação da FDA (FDA Modernization Act) de 1997 alterou a indicação dos fármacos sob prescrição para "somente com RX". Várias leis estaduais referem-se aos fármacos sob prescrição como fármacos "perigosos", o que significa que seu uso não é seguro, exceto sobre a supervisão de um médico licenciado para sua administração. Os fármacos como antibióticos, anestésicos locais e corticosteroides de uso sistêmico são exemplos de fármacos sob prescrição.

Os fármacos com potencial de abuso, denominados de *substâncias controladas*, possuem restrições adicionais com relação ao seu uso. A Drug Enforcement Administration (DEA) do Department of Justice, nos Estados Unidos, é responsável pela identificação e regulação de tais fármacos. As substâncias controladas podem ser sem necessidade de prescrição (MIP), sob prescrição ou não disponíveis para uso médico. Os exemplos de fármacos controlados incluem medicamentos para tosse que contêm codeína, opioides (como a morfina) e que possuem uso médico. A maioria das substâncias controladas apresenta o sistema nervoso central como seu principal local de ação. Os esteroides anabolizantes que costumam ser utilizados em excesso são importantes exceções a essa regra e são substâncias controladas.

Os agentes MIP são considerados seguros e efetivos sem orientação profissional quando utilizados de acordo com as instruções na bula. Exemplos de MIP, ou fármacos que não precisam de prescrição, incluem alguns analgésicos não opioides, medicamentos para gripe, vitaminas, antibióticos de uso tópico e corticosteroides de uso tópico. Esses medicamentos são produzidos sob os

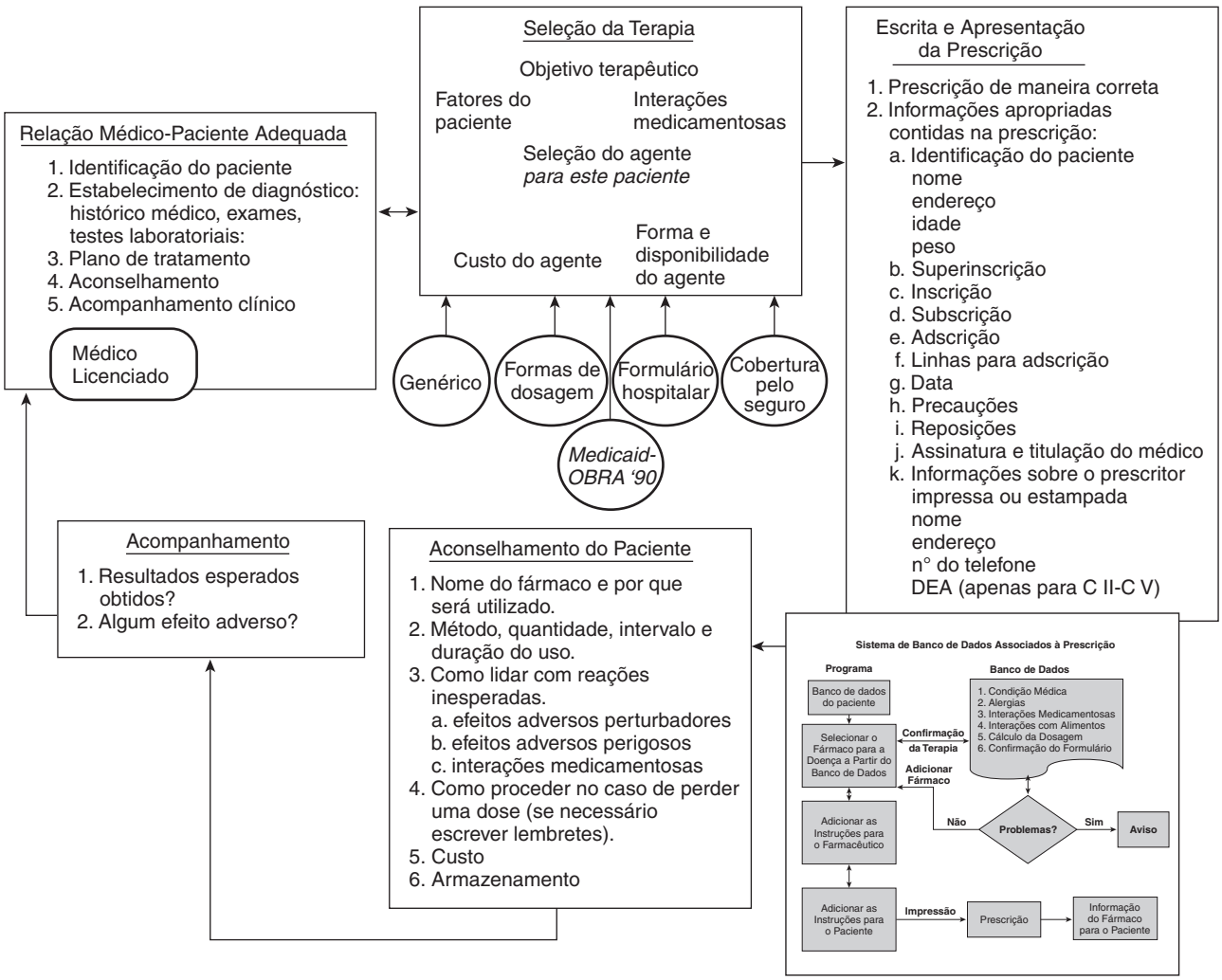


FIGURA **55-1** Etapas envolvidas para uma prescrição adequada. Após a seleção da terapia correta, o prescritor deve preencher os vários componentes da prescrição para cumprir as exigências profissionais e legais estabelecidas por organizações estaduais, federais e profissionais. A próxima etapa é apresentar a prescrição ao paciente e fornecer o nome do fármaco e o motivo pelo qual está sendo prescrito, como administrá-lo, que tipos de efeitos adversos o paciente pode esperar e como o paciente deve proceder caso desses efeitos ocorram. Quando indicado, deve-se incluir uma discussão com relação ao armazenamento e custo da medicação. Após a apresentação da prescrição, ainda é importante monitorar o progresso do paciente. Se os objetivos terapêuticos não estiverem sendo alcançados, talvez o processo deva ser reiniciado. *OBRA, Omnibus Budget Reconciliation Act.*

mesmos padrões de controle de qualidade aplicados aos fármacos que precisam de prescrição médica; sua segurança e eficácia também são monitoradas pela FDA.

Como resultado das mudanças legislativas durante a década de 1990 (Tabela 55-1), muitas fontes de tratamento adicionais tornaram-se disponíveis. Os suplementos alimentares podem conter "ingredientes dietéticos", que podem incluir vitaminas, minerais, ervas, aminoácidos, enzimas, tecidos de órgãos, metabólitos, extratos ou concentrados. Esses produtos devem ser identificados como suplementos alimentares. O fabricante é responsável por (1) informações confiáveis, (2) informações corretas e (3) precisam garantir que os ingredientes alimentares dos suplementos são seguros. Os fabricantes não precisam possuir registro com a FDA ou obter sua aprovação. Enfoques médicos complementares e alternativos podem utilizar "substâncias biológicas", como incluir fitoterápicos, dietas especiais ou produtos alimentícios para terapia. As ervas são definidas como plantas ou produto de plantas que produzem ou contêm substâncias químicas que atuam no corpo.

O National Center for Complementary and Alternative Medicine patrocina muitos projetos para investigação do potencial valor terapêutico de tratamentos, como com a erva-de-são-joão, cartilagem de tubarão e glicosamina. O objetivo é determinar se esses tratamentos podem auxiliar na terapia de diferentes patologias. Esse Centro também se preocupa em avaliar o valor das terapias sem fármacos e com sistemas médicos não tradicionais, como acupuntura, medicina oriental e medicina homeopática. A FDA pode fornecer orientações para as alegações terapêuticas feitas para esses diversos produtos por meio do Center for Food Safety and Applied Nutrition, cujo papel é principalmente educacional. A Farmacopeia dos Estados Unidos (USP) desenvolveu o Dietary Supplement Verification (DSV) Program. Para um suplemento alimentar conseguir o selo USP-DSV, deve indicar seus ingredientes no rótulo; assinalar a concentração e quantidade desses ingredientes; provar que o produto é absorvido quando ingerido; documentar que foi testado com relação a metais pesados, microorganismos e pesticidas, e que foi produzido em condições sanitárias seguras e controladas (Cap. 56 para revisão mais completa dos produtos naturais – de ervas – e alternativos).

Uma nova classe de fármacos foi criada pela Combat Methamphetamine Epidemic Act, de 2005, que criou restrições para a venda de efedrinas e fenilpropanolamina nas lojas de varejo. Esses produtos necessitam que o comprador apresente identificação e há limite de quantidades que podem sem compradas por mês.

TABELA **55-1**

Legislação Brasileira para Fármacos

LEI	EFEITO
Formulário Terapêutico Nacional (2008 — Rename 2006)	Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Assistência Farmacêutica e Insumos Estratégicos (disponível em http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicações/formulario_terapêutico_nacional_2008.pdf).
Relação Nacional de Medicamentos Essenciais/Rename (2 006)	O Brasil iniciou a elaboração de listas de medicamentos considerados essenciais em 1977, antes da recomendação da OMS. A primeira lista (Decreto nº 53.612/1964), foi denominada Relação Básica e Prioritária de Produtos Biológicos e Matérias para Uso Farmacêutico Humano e Veterinário. A Central de Medicamentos (Ceme) fez atualizações em 1975 (Relação Nacional de Medicamentos Essenciais/Rename).
Formulário Terapêutico Nacional (FTN)	Formulário Terapêutico Nacional (FTN). Contém informações científicas, isentas e embasadas em evidências sobre os medicamentos selecionados na Rename.
Portaria MS nº 1.625 de 10 de julho de 2007	Os profissionais da saúde legalmente aptos a prescrever são médicos, médicos-veterinários e cirurgiões-dentistas e os enfermeiros,
Leis Federais 5.991/73, 9.787/99, de acordo com a Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS — FTN.	A prescrição é documento legal pelo qual se responsabilizam aqueles que prescrevem, dispensam e administram os medicamentos. É importante que a prescrição seja clara, legível e em linguagem compreensível. Alguns preceitos gerais, definidos em lei (Leis Federais 5.991/73, 9.787/99. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos/MS — FTN e as RDC ANVISA nº 80/2006 e 16/2007), são obrigatórios, outros correspondem a boas práticas (Resolução CFF 357/2001 e Código de Ética Médica).
Portaria SVS/MS 344/98	Algumas substâncias, como hormônios, entorpecentes e psicofármacos têm seu uso controlado por legislação específica.
Anvisa, RDC 138/2003	Outros fármacos podem ser prescritos sem receita médica, segundo a resolução da Agência Nacional de Vigilância Sanitária.
Lei nº 9.787, 1999	Na prescrição, recomenda-se não indicar atos desnecessários ou proibidos pela legislação do País.
ANVISA 10/08/1999	Estabeleceu a Lei nº 9.787 (Lei dos Genéricos) onde os mesmos são identificados pelo princípio ativo do fármaco.
Lei nº 5.081, de 24/08/1966, do Ministério da Saúde — Aspectos relacionados ao cirurgião-dentista	A prescrição de medicamentos pelo cirurgião-dentista foi regulamentada pela Lei nº 5.081, de 24/8/1966 do Ministério da Saúde, e, segundo o artigo nº 6 Inciso II, o cirurgião-dentista pode prescrever e aplicar especialidades farmacêuticas de uso interno e externo, indicadas em Odontologia; aplicar anestesia local e troncular (Inciso V); prescrever e aplicar medicação de urgência no caso de acidentes graves (Inciso VII). Pode atestar, no setor de sua atividade profissional, estados mórbidos e outros, inclusive para justificação de faltas ao trabalho. Possui o direito de prescrição de psicotrópicos (portaria nº 26 de 26/07/1974).
Agência Nacional de Vigilância Sanitária (Anvisa)	A Anvisa é responsável pelo registro de medicamentos, pela autorização de funcionamento dos laboratórios farmacêuticos e demais empresas da cadeia farmacêutica, e pela regulação de ensaios clínicos e de preços, por meio da Câmara de Regulação do Mercado de Medicamentos (CMED).
Criação dos medicamentos genéricos no Brasil	Na década de 70, iniciou-se o processo de discussão sobre os medicamentos genéricos no País, culminando com a publicação do Decreto 793, revogado pelo Decreto 3.181, de 23/9/99, que regulamentou a Lei 9.787, de 10/2/99. A partir de 2000, iniciou-se a concessão dos primeiros registros de medicamentos genéricos (3/2/00) e início da produção desses medicamentos no Brasil. No ano 2000, foram concedidos 189 registros de medicamentos genéricos e tomadas ações para implementar a produção desses medicamentos, inclusive com incentivo à sua importação.
Medicamentos genéricos	O medicamento genérico é aquele que contém o mesmo fármaco (princípio ativo), na mesma dose e forma farmacêutica. É administrado pela mesma via e com a mesma indicação terapêutica do medicamento de referência no país, apresentando a mesma segurança que esse medicamento de referência no país. Na embalagem dos genéricos deve estar escrito "Medicamento Genérico" dentro de uma tarja amarela. Além disso, deve constar a Lei nº 9.787/99. Como os genéricos não têm marca, o que se lê na embalagem é o nome do princípio ativo do medicamento.

Prescrições Únicas *versus* Prescrições Combinadas

Uma prescrição única é aquela designada para uma preparação com apenas um ingrediente ativo, ou seja, o agente que produz o efeito desejado (p. ex., ibuprofeno, 600 mg, comprimidos), diferentemente da prescrição combinada, que é feita para uma preparação com mais de um ingrediente ativo (p. ex., aspirina, 230 mg; acetominofeno, 150 mg; cafeína, 30 mg e bitartarato de hidrocodona, 5 mg). Muitas formulações combinadas estão disponíveis já prontas, na forma de dose única e fixa, e podem ser prescritas da mesma maneira que um único fármaco (p. ex., comprimidos de acetominofeno e hidrocodona).

Quando a combinação é racional (como na combinação de um analgésico não opioide com um opioide para potencializar o alívio da dor), a facilidade de prescrever e utilizar a preparação

pode justificar sua escolha. Infelizmente, muitas vezes são utilizados fármacos desnecessários (p. ex., cafeína) ou combinações inapropriadas (p. ex., a mistura de dois analgésicos não opioides). As formulações de dosagem fixa preparadas pelo fabricante não estão sujeitas ao ajuste de dosagem para atender as necessidades individuais do paciente. As diferenças entre as meias-vidas dos agentes de modo individual pode levar à ineficácia ou à ação excessiva de um ou mais fármacos. Entretanto, algumas vezes, podem ser obtidas vantagens utilizando a combinação de fármacos para reduzir a confusão relacionada com a ingestão de muitos medicamentos individuais em tempos irregulares.

Nomes dos Fármacos e Substituição por Genéricos

Como discutido no Capítulo 3, qualquer fármaco deve ser identificado por mais de uma designação em várias referências, textos e bulas. De especial interesse nestes casos, estão os nomes comuns e os nomes comerciais. Os nomes comuns também são conhecidos como *nomes genéricos*. Esse nome é selecionado, nos Estados Unidos, pelo U.S. Adopted Names Council. O crescimento constante do número de novos fármacos e a comercialização dos já existentes por diferentes fabricantes estão fazendo com que as semelhanças entre os nomes dos medicamentos seja um grande desafio. O médico deve estar atento para prescrever o agente correto e escrever o nome do fármaco com a grafia correta. Pelo fato de, com poucas exceções, os fármacos individuais apresentarem somente um nome genérico, esse é o nome pelo qual o fármaco é principalmente conhecido. Entretanto, os nomes genéricos podem variar entre os países. O mesmo agente pode ter muitos nomes comerciais entre os países, que são dados pelos inúmeros fabricantes ou comerciantes para identificar sua própria marca do fármaco. Em propagandas e rótulos com o nome comercial, o nome genérico do fármaco também deve estar proeminentemente identificado.

Atualmente, as agências de regulação governamentais têm tido firme tendência de encorajar ou exigir a prescrição e liberação dos fármacos pelo nome genérico.[15] O principal objetivo dessas regulações é controlar rapidamente o aumento do custo dos fármacos. Atualmente, todos os estados no Distrito de Columbia revogaram suas leis existentes contra a substituição e as trocaram por leis que permitem a substituição ou, em alguns estados, exigiram do farmacêutico a utilização de *fármacos genéricos* (preparações contendo os mesmos princípios ativos em quantidades idênticas, porém vendidos sob o mesmo nome genérico), a menos que sejam especificamente proibidos pelo prescritor. Além disso, o governo federal instituiu os programas de "custo máximo permitido", no esforço de conter o custo dos fármacos prescritos para o consumidor, por meio da limitação da prescrição pelo nome comercial. Esses programas necessitam que o prescritor se certifique da necessidade de prescrever uma marca específica do fármaco em vez de seu nome genérico. De acordo com a FDA, a economia pode variar entre 30% a 80%.[28]

Equivalência: Química, Farmacêutica, Biológica e Terapêutica

Se duas marcas do mesmo fármaco são consideradas no sentido de uma substituir a outra, a base para a identificação destas como equivalentes deve ser cautelosamente definida.[12] Fármacos que contém a mesma quantidade dos mesmos ingredientes ativos, na mesma forma de administração e atendem aos atuais padrões de *compendium*, são considerados equivalentes químicos. Os equivalentes farmacêuticos são fármacos que contêm as mesmas quantidades do mesmo agente terapêutico, ou ingredientes ativos na mesma forma de administração, e atendem aos atuais padrões com base na melhor tecnologia disponível. Essa descrição significa que os equivalentes farmacêuticos são formulados de maneira idêntica e devem passar por determinados testes laboratoriais para atividade de equivalência, incluindo testes de diluição, quando apropriados, com padrões definidos para as variadas classes de fármacos.

A *biodisponibilidade* refere-se à extensão e à taxa de absorção de uma dosagem mostrada por meio de curva tempo-concentração do fármaco administrado na circulação sistêmica. Fármacos bioequivalentes são aqueles que, administrados ao mesmo indivíduo e na mesma dose, resultam em biodisponibilidade equivalente. À medida que a extensão da absorção se torna de maior interesse, a equivalência farmacêutica presumivelmente garante a equivalência biológica.

Os *equivalentes terapêuticos* são equivalentes químicos ou farmacêuticos que, quando administrados no mesmo indivíduo, na mesma dose, fornecem, essencialmente, a mesma eficácia (e toxicidade). A equivalência terapêutica só pode ser demonstrada por meio de testes clínicos controlados em humanos, que são caros e demorados. Na ausência de evidência de contraindicação clínica, os fármacos que são bioequivalentes são considerados terapeuticamente equivalentes.

Os fármacos quimicamente equivalentes podem não apresentar biodisponibilidade equivalente. Problemas de bioequivalência podem originar-se de muitas áreas. Primeiro, embora a concentração dos ingredientes possa ser a mesma nas duas formas de administração, as preparações podem conter diferentes ligantes, diluentes, estabilizadores, preservantes e vários outros ingredientes farmacologicamente inativos para oferecer sua forma física. Segundo, a pressão utilizada para comprimir a mistura dentro do comprimido ou cápsula da dosagem pode variar e alterar a taxa de dissolução. Para suspensões ou soluções, os métodos utilizados para dissolver, dispersar ou suspender o fármaco em formulação líquida podem diferir. Terceiro, o controle de qualidade, idade, pureza e consistência física de qualquer um dos constituintes químicos presentes nas diferentes formulações dos produtos quimicamente equivalentes pode diferir. Todos esses inúmeros e, algumas vezes, mal controlados fatores, podem influenciar a taxa em que o produto se desintegra ou se dissolve no trato gastrointestinal, afetando a absorção dos ingredientes ativos.

Foi demonstrado que as variações na biodisponibilidade são responsáveis por algumas das falhas no tratamento com determinadas categorias de fármacos. Aproximadamente 5% dos fármacos apresentam desafios para os fabricantes de fármacos genéricos. Os fármacos com baixa biodisponibilidade, altamente lipossolúveis, com farmacocinética não linear ou estreito espectro terapêutico causam mais dificuldades; os exemplos incluem esteroides, glicosídeos digitálicos, anticoagulantes, preparações para a tireoide, teofilina, fármacos antineoplásicos e anticonvulsivantes. Fórmulas de administração avançadas ou esquemas de doses mais complexos, com revestimentos ou várias camadas, também são de associações mais difíceis. Fármacos com potenciais problemas de biodisponibilidade que, provavelmente, são utilizados principalmente por dentistas incluem as várias formas de eritromicina, diazepan e ibuprofeno.

Para facilitar o uso amplo dos fármacos genéricos, a FDA publicou uma lista com todos os fármacos aprovados pelo próprio FDA, tendo em consideração sua equivalência terapêutica, intitulada *Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations* (também chamado de *Livro Laranja*).[16] Essa fonte pode ser utilizada como guia para identificar alternativas genéricas mais econômicas que os farmacêuticos podem utilizar para substituir um produto de referência designado de "lista de referência para fármacos". Essa lista indica os fármacos que podem ser considerados equivalentes terapêuticos (denominados *formulários positivos*) e estes são designados com uma classificação com a letra inicial *A*; fármacos que podem não ser equivalentes terapêuticos (denominados *formulários negativos*) são designados com uma classificação com a letra inicial *B*; e fármacos que a agência ainda não fez a determinação (em branco). A política da FDA é a de considerar os fármacos farmacologicamente equivalentes como fármacos terapeuticamente equivalentes, a menos que exista evidência científica provando o contrário. No *Livro Laranja* (disponível pela *internet*),[5] a referência listada do fármaco, avaliação da equivalência terapêutica e a classificação do fármaco genérico são fornecidas na forma de tabelas. Se uma preparação genérica, cuja forma de administração é oral, é considerada terapeuticamente equivalente, é dada a designação de *AB* (nesse caso, a segunda letra, *B*, se refere à classe da forma de administração). Até o momento da elaboração deste capítulo, 96% dos comprimidos de ibuprofeno foram julgados *AB*, 100% dos comprimidos de diazepan são *AB* e todas as suspensões de eritromicina etil succinato são consideradas *AB*.

Embora a FDA revise um grande número de fármacos genéricos, muito mais que de medicamentos de marca, a maioria das firmas farmacêuticas americanas segue as regulamentações das Boas Práticas de Fabricação (*Good Manufacturing Practice*) e são inspecionadas periodicamente pela FDA para verificação do cumprimento dos padrões de controle de qualidade. Além disso, muitos produtos genéricos são manufaturados e distribuídos pela mesma companhia que comercializa o fármaco comercial original (de marca). Em razão disso, não se deve assumir que um produto genérico seja inferior ao seu produto original de referência. Fica a cargo de o médico conhecer as propriedades dos fármacos utilizados e decidir se a prescrição será feita com o nome comercial ou genérico. Se a condição a ser tratada não é grave ou não apresenta risco de morte para o paciente e se o índice terapêutico da categoria do fármaco prescrito não for crítico, um fármaco genérico pode poupar uma quantidade de dinheiro considerável ao paciente, e o fármaco deve ser prescrito utilizando seu nome genérico.

Composição da Prescrição Médica

A prescrição médica completa e ideal é composta de inúmeras partes, cada uma fornecendo informações específicas sobre o prescritor, o paciente e o fármaco. O nome completo e endereço do paciente são necessários no caso de prescrições para substâncias controladas pela DEA (no Brasil, pela Anvisa). Talvez seja necessário incluir a idade do paciente e isto é particularmente desejável, principalmente no caso de prescrições para crianças com idade inferior a 12 anos, para permitir que o farmacêutico confirme a dosagem. São necessários o nome e o endereço completos do prescritor. O número de telefone pode ser necessário e, geralmente, está incluído para conveniência do farmacêutico. A data na qual a prescrição é feita e assinada é sempre desejável e é necessária no caso de prescrições para substâncias controladas pela DEA (no Brasil Anvisa) ou em estados nos quais as prescrições médicas possuam validade.

O símbolo *Rx*, conhecido como *superinscrição*, geralmente é entendido como uma abreviação do latim *recipe*, que significa "receba ou tome como", mas, provavelmente, é derivado do antigo símbolo romano para Júpiter e era utilizado nas orações do médico para a sobrevivência do paciente.

A inscrição fornece informações específicas sobre a preparação do fármaco: (1) o nome do fármaco, que pode ser tanto genérico, quanto comercial, ou possivelmente ambos, com o nome comercial depois do nome genérico entre parênteses, como em pentazocina (Talwin®), e (2) a unidade da dosagem ou quantidade do fármaco em miligramas (p. ex., penicilina VK 500 mg) ou outra unidade apropriada de medida (p. ex., penicilina G 250.000 U) e a forma da administração (p. ex., comprimidos, suspensão, aerossol). Se a prescrição for para preparação líquida, a unidade individual da dosagem costuma ser com relação a uma colher de chá cheia ou 5 mL (p. ex., amoxicilina 125 mg/5 mL). Essa inscrição deve fornecer a identificação específica do fármaco e qualquer outro ingrediente que o farmacêutico deve juntar para preencher a prescrição. Os medicamentos estão disponíveis em dosagens e formas de administração únicas. Ao escrever uma prescrição, deve-se informar precisamente ao farmacêutico, o produto, a dosagem e a forma de administração que está disponível. Essa inscrição deve ser escrita logo abaixo e à direita da prescrição.

Diversas fontes de informações sobre os fármacos devem estar disponíveis durante a escolha da terapia com o mesmo (Cap. 3). O *Physician's Desk Reference, Facts and Comparisons, Mosby's Drug Reference for Heath Professions*, e *ePocrates Rx* são boas fontes para a identificação do fármaco, das formas de administração e doses. Além disso, é importante ter a compilação das interações medicamentosas disponíveis para procurar por possíveis interações adversas. Um livro como o *Drugs in Pregnancy and Lactation*, de Briggs e colaboradores,[2] é útil quando a terapia está sendo planejada para mulheres com potencial para engravidar e para mulheres grávidas ou que estejam amamentando. O livro *Handbook of Nonprescription Drugs*, da American Pharmacists Association, pode ser útil no caso do médico não ter certeza se um fármaco MIP pode afetar a terapia. As referências sobre os fitoterápicos e suplementos de dieta também podem ser úteis (Cap. 56).

Fontes adicionais de informações sobre os fármacos estão disponíveis, como programas de computadores, disquetes e programas de assistência digital pessoal, e também na *internet*. Os recursos eletrônicos podem apresentar vantagens se o texto vier acompanhado de um sistema sofisticado de busca. Uma inovação nas prescrições é o conceito de "bancos de dados associados à prescrição" (Fig. 55-2). Esse tipo de sistema apresenta potencial para reduzir inúmeras fontes de erros de prescrição, como escrita ruim, escolha de nome errado do fármaco (a seleção é feita com base na classificação terapêutica), dosagem e formas de administração que não existem, prescrição de fármacos a paciente alérgico e incompatibilidades terapêuticas. Outros erros, como a dose e os erros de instrução ao paciente, também seriam reduzidos por sistemas apropriadamente preparados.

Embora esse conceito pareça ter futuro brilhante, a implantação seria difícil em função de razões profissionais, técnicas e legais. Se os dados do paciente forem colocados em tal sistema, o sistema teria que obedecer à Health Insurance Portability and Accountability Act de 1996 (HIPAA). Especialidades como a odontologia podem utilizar os fármacos de maneira diferente da que geralmente são utilizados pelos médicos; isso pode levar a falsas rejeições ou avisos para prescrições válidas. Quem seria o responsável pela programação e manutenção da qualidade do banco de dados? Quem iria pagar para a utilização de tal sistema? Um exemplo de sistema de banco de dados associado à prescrição é o *Clinical Pharmacology*, programa com base na *internet* criado pela *Gold Standart Multimedia*.

A próxima parte da prescrição é a subscrição. Na subscrição, estão as instruções do prescritor para o farmacêutico com relação ao preenchimento da inscrição. Como quase todos os fármacos utilizados pelos dentistas estão disponíveis em forma já acabada, a subscrição geralmente é breve, incluindo o seguinte:

1. A quantidade e forma de administração do fármaco a ser administrado; isto é, o número de comprimidos ou cápsulas, ou o volume de uma preparação líquida, necessários ao longo da terapia (p. ex., "fornecer 28 comprimidos"). Essa instrução é escrita preferencialmente em algarismos arábicos, para uma quantidade apropriada do fármaco, como determinado pela maneira na qual será utilizado pelo paciente e pelo período de tempo que o paciente dele necessitará. O prescritor também considera a toxicidade e o potencial de abuso do fármaco e o custo para o paciente. No caso de fármacos controlados pela DEA, a quantidade deve ser escrita em números e por extenso para evitar alterações. (Sem essa precaução, o número 15 facilmente se torna 45, 75 ou 150). Alternativamente, a prescrição deve ter uma área apropriada para variação de doses que inclui a quantidade a ser entregue. Em qualquer prescrição, não deve ser pedida quantidade maior do fármaco do que a que for necessária. Em alguns casos, a quantidade prescrita deve ser limitada para não obscurecer os sintomas, como a prescrição de analgésicos por 3 ou 4 dias, em vez dos 7 a 10 dias comuns no caso de antibióticos. Se múltiplas consultas forem antecipadas, a prescrição da quantidade para várias consultas seria mais econômica. A subscrição deve ser escrita na linha abaixo da última linha da prescrição médica.
2. Número de reposições autorizadas da prescrição médica. O número e a validade são especificados para os fármacos controlados pela DEA, mas, em outros casos, são deixados a critério do médico. Entretanto, algumas leis estaduais determinam que as prescrições médicas perdem a validade a cada ano. Se as reposições não forem autorizadas pelo prescritor, não deve ser feita nenhuma renovação. No caso de substâncias controladas, deve-se ter cuidado para criar um sistema de autorização de reposições que não seja facilmente alterado, como riscar todos os números em série, exceto o número desejado (p. ex., 0, 1, 2, 3). As instruções para a renovação estão, geralmente, localizadas abaixo da adscrição (descrito a seguir) do prescritor.
3. Devem ser dadas instruções ao farmacêutico para enumerar a medicação no rótulo do recipiente. Na maioria dos estados, a tendência atual é a de pedir ao farmacêutico para identificar as medicações no rótulo, a menos que essas informações não sejam consideradas o melhor para o paciente, e sejam estritamente proibidas pelo prescritor. A identificação do fármaco

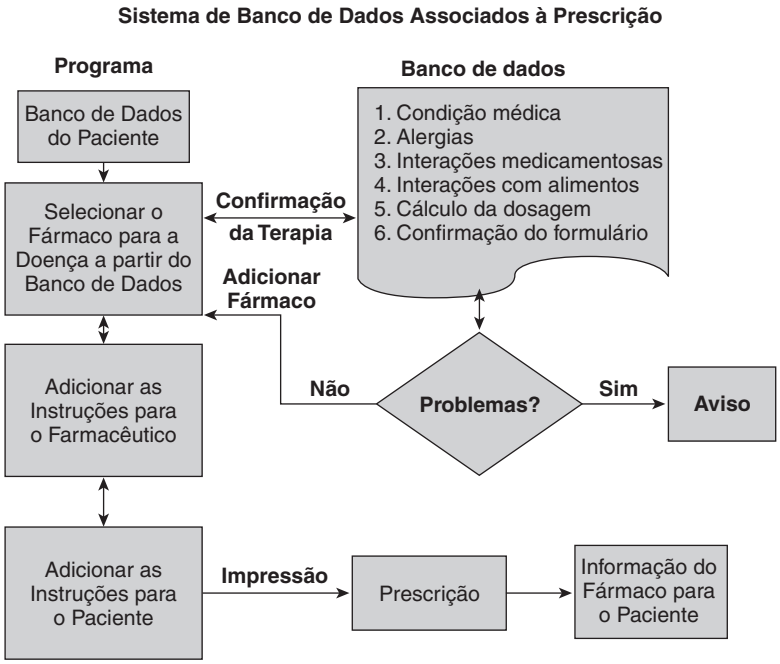


FIGURA **55-2** O complexo processo de prescrição pode ser facilitado pelo sistema de bancos de dados associados à prescrição. Esses sistemas podem auxiliar o prescritor ao colocar o paciente, o fármaco, as interações medicamentosas e informações do formulário ao alcance do prescritor. O sistema pode fornecer avisos quando ocorrerem problemas. Os sistemas atuais deixam as instruções para o farmacêutico e para o paciente por conta do prescritor. A informação escrita para o paciente, em geral, é gerada automaticamente.

pode prevenir reações alérgicas ou interações medicamentosas com outras medicações e mau uso da porção não utilizada da prescrição. Pode ser útil, principalmente na orientação de tratamento de vítimas de envenenamento por fármacos. Quando presente, essa informação geralmente está localizada abaixo da adscrição na prescrição.

A adscrição ou a assinatura – do latim *signa*, que significa "rótulo" ou "deixe ser rotulado", é indicada na prescrição pelo termo "Indicação" ou "Assin" – são as instruções do prescritor para o paciente que aparecem no recipiente do medicamento. Antigamente, essas instruções eram escritas uniformemente em latim, mas na prática moderna, usa-se a linguagem comum. As abreviações em latim ainda são utilizadas por muitos clínicos para poupar tempo (Tabela 55-2); entretanto, tais ganhos são mínimos na prática odontológica e podem contribuir para erros na prescrição (p. ex., "q4h" em vez de "qid" representa um aumento em 50% da dosagem). A Figura 55-3 ilustra a mesma indicação para uma medicação analgésica, uma escrita em linguagem corrente e outra escrita utilizando abreviações em latim. Os itens escritos na adscrição são transferidos para o rótulo do recipiente da prescrição pelo farmacêutico, para que este seja completo, porém conciso.

A frase "utilizar como instruído" não deve ser usada. Ao contrário, é melhor que a prescrição seja explícita e inclua (1) via e método (p. ex., ingerir, instilar ou inserir); (2) o número de doses a serem tomadas por vez (p. ex., tomar dois comprimidos); (3) a frequência que a medicação deve ser administrada (p. ex., a cada 6 horas ou ao deitar); (4) qual a duração da terapia (p. ex., por sete dias ou até terminar o administrado); (5) qual o propósito (atualmente requerido por lei em alguns estados; p. ex., para analgesia, "para alívio da dor" ou" para dor"); e (6) qualquer instrução em especial (p. ex., agite antes de usar ou refrigerar). As instruções para o paciente devem ser consistentes com as características do paciente, do fármaco e da forma de administração. As prescrições escritas para crianças devem usar o verbo *dar*, em vez de *ingerir*, para indicar que os pais ou um guardião devem administrar o fármaco. Os fármacos com revestimento entérico devem ser completamente engolidos para garantir que o revestimento ainda esteja intacto quando alcançar o estômago. As instruções para as suspensões devem conter a frase "agitar bem e depois tomar..." para garantir a administração de dose uniforme. A adscrição deve estar localizada na próxima linha após a subscrição. (A organização das informações na prescrição deve ser a usual, assim, ao preservar essa ordem, é menor a probabilidade de o médico omitir uma parte essencial das instruções.)

TABELA **55-2**

Abreviações em Latim Utilizadas nas Prescrições

ABREVIAÇÃO	LATIM	PORTUGUÊS
ad lib.	ad libitum	à vontade
a.c.	ante cibum	antes das refeições
aq.	Aqua	água
b.i.d.	bis in die	duas vezes por dia
caps.	capsula	cápsula
$\overline{c}$	cum	com
d.	dies	por dia, diariamente
disp.	dispensa	administrar
gtt.	guttae	gotas
h.	hora	hora
h.s.	hora somni	ao deitar
non rep.	non repetatur	não repetir (ou reforçar)
no.	numerus	número, quantidade
p.c.	post cibum	depois da refeição
p.r.n.	pro re nata	ocasionalmente
q.h.	quaque hora	a cada hora
q.4h.	quaque quarta hora	a cada 4 horas
q.i.d.	quarter in die	quatro vezes por dia
Sig.	signa	deixar ser rotulado, rótulo
stat.	statim	imediatamente
tab.	tabella	comprimido
t.i.d.	ter in die	três vezes por dia

A assinatura a mão e o nível profissional do prescritor transmitem a autoridade do prescritor em pedir o medicamento e do farmacêutico para fornecer a prescrição. Embora todas as prescrições devam ser assinadas, por lei, a assinatura só é necessária para determinadas substâncias controladas (fármacos constantes da Classe C2); em outras prescrições pode-se ligar para a farmácia e o farmacêutico anota as instruções. Quando presente, a assinatura do dentista é seguida pelo nível profissional do prescritor em vez de ser precedido por "Dr.", como na abreviação para "Doutor". Se muitos dentistas trabalharem em uma clínica que utiliza o mesmo

Rótulo: Tomar dois comprimidos imediatamente. Tomar um ou dois comprimidos a cada 4 horas, conforme for necessário para o alívio da dor.

Assinalar: 2 cp. 1 ou 2 cp. 4h p.a.d. para alívio da dor.

FIGURA **55-3** Amostra da mesma transcrição ou assinatura (instruções para o paciente) escrita em língua corrente e utilizando abreviações em latim.

formulário para prescrições, muitos estados exigem que o nome do prescritor seja mecanicamente impresso ou estampado na prescrição em uma linha extra abaixo da linha de assinatura. A maioria das leis estaduais de práticas odontológicas especifica que as prescrições somente devem ser escritas para pacientes sob cuidado ativo. Muitas leis estaduais estipulam que somente as classes de fármacos diretamente envolvidas com o tratamento odontológico devem ser prescritas por dentistas. Outra forma de identificação necessária em algumas prescrições é o *National Provider Identifier* (NPI), que foi estabelecido pelo HIPAA (Tabela 55-1). O NPI funciona como fornecedor de identificação único para todas as prescrições e contas eletrônicas.[3]

Finalmente, o número de registro na DEA do prescritor deve aparecer em qualquer prescrição de fármaco controlado ou assinalado em concordância com a *Controlled Substances Act* de 1970. Entretanto, esse número não deve ser rotineiramente colocado em prescrições que não necessitam para evitar seu uso por potenciais viciados em *drogas* (fármacos que causam dependência).

Muitos estados possuem suas próprias leis com relação às substâncias controladas. Se regulações estaduais, federais ou locais com relação a qualquer fármaco ou procedimento são diferentes, aplica-se a regulamentação mais restritiva. Os certificados de registro estadual e federal devem ser renovados periodicamente. O registro na DEA não é exigido para médicos militares ou do Serviço de Saúde Pública ou recém-formados em programas de estágio ou residência; em último caso, o número de registro na DEA da instituição deve ser utilizado.

Após a prescrição do fármaco, mas antes de ser fornecida, o farmacêutico avalia novamente a prescrição. O farmacêutico possui obrigações com o paciente e com o médico no sentido de avaliar a prescrição com relação a possíveis erros na seleção do fármaco, na forma de administração e dosagem e nas instruções para o paciente.

Cada vez mais as prescrições estão sendo fornecidas em locais distantes de onde o paciente reside. As prescrições podem ser enviadas pelo correio ou, em alguns casos, recebidas por telefone ou pela *internet* para a farmácia. As farmácias em locais distantes talvez sejam utilizadas para obter medicamentos por um melhor preço ou podem ser necessárias para pessoas com seguro de saúde. Em alguns casos, essas farmácias podem nem estar localizadas nos Estados Unidos.

A FDA é encarregada de regular a produção de fármacos prescritos, desde o desenvolvimento até a sua distribuição. A FDA estabeleceu padrões que necessitam ser seguidos durante o desenvolvimento do fármaco (p. ex., New Drug Application [NDA]), identificação (bulas), fabricação dos fármacos (*i.e.*, Boas Práticas de Fabricação) e distribuição dos fármacos, e vigilância após a comercialização (p. ex., *MedWatch*). Entretanto, a FDA é desafiada pelo financiamento limitado *(Prescription Drug User Fee Act*), mudanças nos acordos internacionais (o *North American Fee Trade Agreement [NAFTA] e o General Agreement on Tarifs and Trade [GATT])*, mudanças na atitude pública com relação à regulamentação dos medicamentos (*Dietary Supplements and Heatlh Education Act* de 1994), aumento da ameaça à segurança dos fármacos e de alimentos (bioterrorismo, doença da "vaca louca"), e utilização da *internet* para comercializar fármacos.

Farmácias que atendem pelo correio

No caso de medicações utilizadas por longo período, quando o custo é coberto pela companhia de seguro, os pacientes podem ser instruídos a encaminhar a prescrição para uma farmácia central, caso a companhia de seguro cubra o custo. O medicamento é enviado ao paciente pelo correio doméstico e, se os medicamentos cruzarem estados ou fronteiras nacionais, estes devem cumprir os requerimentos da FDA.

Prescrições pela internet

O desenvolvimento da distribuição de fármacos pela *internet* adicionou um novo desafio para o controle do suprimento de fármacos. Muitas das solicitações para venda de fármacos pela *internet* são ilegais e a FDA está inclinada a encerrar essa prática.[23] Porém, esses *sites* desaparecem antes que a FDA possa agir. As medicações comercializadas podem não ser de qualidade conhecida e podem ser provenientes de fontes distantes. O histórico superficial do paciente obtido pela *internet* pode não refletir propriamente o estado de saúde do paciente ou pode não ser revisado por pessoal qualificado. Os fármacos podem ser utilizados de maneira mais segura quando o histórico médico é feito e considerado por médicos durante o processo de prescrição. Além disso, se o paciente apresenta algum efeito adverso ao fármaco obtido de uma fonte distante, o reconhecimento e tratamento desses efeitos adversos podem ser difíceis. Existe também risco financeiro em potencial para o paciente ao utilizar a *internet*, pois o vendedor pode não ser conhecido pelo comprador. A expressão C*avet Emptor* ("comprador, tenha cuidado") é o princípio de operação desse tipo de transação. Para ajudar a reduzir alguns dos riscos associados ao uso das farmácias pela *internet*, a National Association of Boards of Pharmacy desenvolveu um programa de certificação voluntária chamado de *Verified Internet Pharmacy Practices Site* (VIPPS). O selo de aprovação VIPPS significa que a farmácia possui licença estadual e atende também a outros requerimentos, incluindo o direito do paciente à privacidade.

Reimportação de Fármacos

Tecnicamente, nenhum fármaco não aprovado pode ser importado para os Estados Unidos. Entretanto, os viajantes e imigrantes talvez se sintam mais à vontade usando as medicações que já são familiarizados provenientes de seu próprio país. A FDA e a Alfândega regulam a importação de fármacos para uso pessoal, utilizando como guia documentos próprios para interpretar as inúmeras leis administradas pela FDA.[29] Pequenas quantidades de medicamentos que não estão disponíveis nos Estados Unidos, com a finalidade de continuar um tratamento que começou em país estrangeiro, podem ter a entrada permitida. A FDA restringe o âmbito de tais importações de fármacos a pequenas quantidades (geralmente, o necessário para menos de três meses de tratamento) para uso pessoal. Se o uso do produto apropriadamente identificado não for para uma condição médica grave e não for considerado risco para a saúde, pode ser aprovado. Se for produto não aprovado para o tratamento de doença grave, para qual ainda não existe tratamento disponível em nível doméstico, nem para venda, e não for considerado possuidor de risco insensato, e o paciente puder provar que um médico é responsável pelo seu bem-estar, talvez seja aprovado. Essas precauções foram tomadas em consideração aos pacientes com a síndrome da imunodeficiência adquirida, que estejam dispostos a assumir o risco dos fármacos não aprovados pela FDA para o tratamento da sua condição geralmente fatal.

A importação ou reimportação comercial de fármacos para os Estados Unidos é ilegal sem a aprovação da FDA. A *Medicine Equity and Drug Safety Act* de 2000 permite a reimportação de fármacos produzidos nos Estados Unidos de volta ao país. Antes que a lei possa valer, é necessária a aprovação do Secretário Americano de Saúde e Serviços Humanos. Até agora, a aprovação ainda não foi concedida. A preocupação é que, quando um fármaco sai dos Estados Unidos não está mais sujeito às leis norte-americanas, e sua composição não pode ser garantida. Embora muitos governos estrangeiros possuam departamentos que regulam a venda de fármacos para a sua própria população, alguns não regulam a comercialização dos fármacos com os países próximos às suas fronteias. Existe uma preocupação válida de que não haveria maneira de assegurar a pureza, segurança, eficácia ou identificação corretas de fármacos importados de diversas fontes, que são montados na forma de dosagem em um país e, então, vendidos em outro.

Agentes da FDA podem cooperar com a Alfândega para reforçar a *Federal Food, Drug and Cosmetics Act* com relação aos medicamentos que são transportados ou enviados pelo correio para os Estados Unidos. Em um programa-piloto de vigilância, centenas de pacotes contendo fármacos foram interceptados. Em alguns desses pacotes, a declaração do fármaco estava incorreta, o que pode resultar em penalidades alfandegárias. Se o comprador não puder comprovar para a FDA que o carregamento foi feito em resposta a uma prescrição válida ou cartas de instrução provenientes de um médico, os fármacos podem ser destruídos ou enviados de volta ao seu local de origem.

Existem exemplos de fármacos anticonvulsivantes que foram previamente banidos dos Estados Unidos por motivos de segurança, tendo sido ilegalmente importados para o país. Em alguns casos, a identificação do fármaco importado não informa o agente irregular contido no recipiente. Já foram descobertas falsificações completas de fármacos. O controle sobre a produção de produtos importados é desconhecido e, algumas vezes, eles podem estar contaminados com bactérias ou outras "impurezas". Em alguns casos, são recebidos fármacos que já passaram da data de validade, resultando em concentrações sanguíneas subterapêuticas ou, em outros, toxicidade por causa da degradação do fármaco.

Entretanto, a economia em utilizar os fármacos provenientes de fontes estrangeiras pode ser substancial. Uma prescrição que pode custar mais de $ 100 nos Estados Unidos e pode estar disponível no Canadá por menos da metade do valor, podendo estar disponível também na Índia, por centavos a dose. O México também é uma fonte de medicamentos com baixo custo. Em muitos casos, esses fármacos estrangeiros apresentam eficácia tão boa quanto a versão mais cara disponível nos Estados Unidos. No caso de pacientes que utilizam medicamentos vitais e que não possuem seguro de saúde ou apresentam renda fixa baixa, eles podem ter que escolher entre nenhuma medicação e fármacos importados mais baratos. Foram desenvolvidos programas para médicos licenciados nos Estados Unidos e no Canadá fazerem prescrições para pacientes em trânsito que têm suas prescrições abastecidas no Canadá e depois retornam para os Estados Unidos. A recente desvalorização do dólar americano reduziu um pouco essa economia, embora ainda haja economia considerável ao comprar medicamentos fora dos Estados Unidos. Em outros casos, foram abertas farmácias de fachada que recebem as prescrições em várias cidades do país, enviam por fax para farmácias canadenses para seu desdobramento e depois enviam o medicamento para o paciente pelo correio. A FDA julgou esse tipo de operação como importação comercial ilegal e decidiu encerrá-las.

Abandono do Tratamento

Um assunto de constante interesse com relação às instruções nas prescrições é a aderência ao tratamento pelo paciente, ou melhor, a falta dela. De 25% a 60% de todos os pacientes não tomam suas medicações da maneira indicada pelos seus médicos. O descumprimento inclui práticas como período impróprio ou inapropriado entre as doses, ou abandono prematuro da medicação. As inúmeras razões possíveis para o descumprimento das instruções podem envolver falta de conhecimento ou entendimento sobre o fármaco, ou do propósito para o qual foi prescrito, informações incorretas de fonte não médicas, atitudes negativas do paciente com relação à sua doença ou a "tomadores de fármacos", desenvolvimento de efeito adverso, fatores econômicos ou comunicação inadequada (instrução e ênfase) provenientes do médico.

A adesão do paciente é, provavelmente, melhorada quando o prescritor explica a condição para a qual o paciente está sendo tratado, quais são os regimes de tratamentos alternativos e os efeitos antecipados do tratamento com o fármaco selecionado.[13] Após a seleção da terapia, o paciente deve ser informado do nome do fármaco e, em termos leigos, da finalidade da terapia. Essa informação ajuda o paciente a reconhecer a importância de cada prescrição. As instruções específicas para a utilização do fármaco devem incluir como e quando administrar a medicação, quanto utilizá-la e quando esperar seus benefícios. O paciente também deve estar consciente dos possíveis efeitos adversos e colaterais. Alguns efeitos colaterais, como tontura, podem ser perturbadores e interferir com a vida diária, mas não necessitam de interrupção da terapia. Outros efeitos adversos, como reações alérgicas agudas, necessitam de interrupção imediata da terapia. Finalmente, interações medicamentosas e com alimentos devem ser mencionadas. Deve ser oferecida oportunidade ao paciente para fazer perguntas e esclarecer quaisquer dúvidas.

A apresentação lógica dessa informação, como a mencionada no parágrafo anterior, melhora a lembrança e o entendimento das instruções.[18] No caso de pacientes com orçamento restrito, a discussão sobre os custos do medicamento pode ser importante. Não adianta prescrever um fármaco que o paciente é incapaz ou não esteja disposto a comprar. O paciente também deve ser informado de como proceder caso perca uma dose ou se o fármaco deve ser administrado imediatamente ou no próximo horário. Também é útil explicar ao paciente quaisquer recomendações especiais com relação às condições de armazenamento, como necessidade de manter o fármaco refrigerado (emulsões) ou à temperatura ambiente (xaropes). Os médicos precisam familiarizar-se com as instruções de uso e armazenamento das medicações que prescrevem, pois essas instruções podem variar entre formas de dosagens e preparo do mesmo fármaco.

A FDA disponibiliza *on-line* fichas de informações para pacientes com relação a inúmeros fármacos, principalmente para os agentes mais recentemente aprovados.[30] Essas fichas podem ser baixadas e oferecidas aos pacientes para ajudar a resolver muitos dos problemas de informação que possam influenciar a adesão.

Quando explicada cuidadosamente, a prescrição melhora o relacionamento entre médico e paciente e contribui para a aderência ao tratamento. Escrever a prescrição em língua corrente, na presença do paciente e, em seguida, explicá-la, além de melhorar a adesão, pode ajudá-lo a detectar quaisquer erros que ocorram na escrita ou entrega da medicação.

Pelo fato de poucos pacientes conseguirem lembrar-se corretamente das instruções, as escritas no rótulo devem ser específicas. Caso não sejam específicas, podem fornecer a base para processos por má-prática. Se o paciente possui muitas prescrições ou apresenta dificuldade em especial com instruções verbais, um lembrete escrito deve acompanhar a prescrição.

A adesão do paciente também pode ser melhorada com a seleção de fármacos que devem ser administrados somente uma ou duas vezes ao dia, em vez de agentes que devem ser administrados com maior frequência. Quando a terapia com múltiplos fármacos é necessária, a combinação de produtos, quando apropriada, é útil na redução da "confusão com relação à grande quantidade de pílulas", assim como prescrever fármacos com características físicas distintas (p. ex., um comprimido vermelho, um comprimido branco e uma cápsula, em vez de três comprimidos).

Formato da Prescrição e Blocos para Pedidos

As prescrições devem ser escritas de maneira concisa, acurada e legível. Em caso de fármacos constantes na Classe C2, é obrigatória a utilização de caneta, lápis permanente ou digitação, sendo que é preferível que se utilize os mesmos para todas as prescrições. Também é recomendável o uso de canetas em "gel" para escrever prescrições visando impedir que as informações presentes na prescrição original sejam apagadas, pois a tinta das canetas em gel é absorvida pelas fibras do papel e resiste à remoção por solventes químicos. Essas canetas são amplamente disponíveis. Com o advento de fármacos seguros e eficazes, educação do consumidor e o conceito de consentimento pós-informado, não existe mais a necessidade do misticismo terapêutico da prescrição ilegível escrita em linguagem estrangeira (p. ex., latim médico). As semelhanças entre os nomes de alguns fármacos altamente ativos e potencialmente tóxicos fazem com que a falta de legibilidade seja inaceitável.

Os blocos para prescrições também devem ser mantidos seguros em gaveta trancada ou sob proteção similar quando não estão sendo utilizados para evitar perda ou roubo. Os inventários dos blocos para prescrições e estoques de fármacos devem ser feitos regularmente para detectar roubo ou desvio dos blocos para prescrições de fármacos. O uso de blocos de prescrições sequencialmente numerados facilita a detecção do roubo ou desvio. Se há suspeita de roubo de um bloco para prescrições, a perda deve ser comunicada às farmácias ou à junta estadual ou à agência de controle de fármacos. Além disso, para boas práticas odontológicas

e, por motivos associados à medicina legal, uma duplicata ou um registro de cada prescrição deve ser mantido na ficha ou no arquivo do paciente.

Blocos para prescrições médicas impressos não devem conter o nome de uma farmácia ou de companhia farmacêutica impressos em nenhum lugar do formulário, pois o endosso implícito pode direcionar o paciente para essa farmácia em particular ou determinado fabricante. Da mesma forma, prescrições por telefone, fax ou por vias eletrônicas devem ser enviadas à farmácia de escolha do paciente, não do médico.

A *U.S. Troop Readiness Veteran's Care, Katrina Recovery, and Iraq Accountability Appropriations Act* de 2007 agora exige a utilização de formulários de prescrição invioláveis para a prescrição a pacientes do *Medicaid*. Para ser considerado inviolável, o bloco de prescrições deve conter características reconhecidas para cada indústria, desenvolvidas para impedir (1) cópias não autorizadas, (2) rasura ou modificação, e (3) falsificação da prescrição completa ou em branco. A prescrição deve incluir uma declaração alertando o farmacêutico das características invioláveis e de que maneira o farmacêutico pode verificar sua autenticidade. Essa regra aplica-se a todas as prescrições escritas ou feitas no computador (MIP, Rx e controlados) que serão entregues a pacientes cujo reembolso pelo *Medicaid* é esperado.

As exceções a essa regra incluem (1) prescrições feitas por telefone, fax ou por *e-mail* do prescritor para a farmácia; (2) reposições de prescrições escritas apresentadas à farmácia antes de o ato estar em vigor; (3) situações de emergência, em prescrições não definitivas, nas quais o prescritor fornece a prescrição verbal, eletrônica ou por fax ou uma prescrição escrita em acordo com o pedido, dentro de 72 horas após a data na qual a prescrição foi realizada; e (4) prescrições para determinadas instituições e clínicas específicas. A necessidade de blocos de formulários de prescrição invioláveis para prescrições fora do *Medicaid* varia de estado para estado e precisa ser específica para a área de atuação do dentista.

A Figura 55-4 mostra uma prescrição pré-impressa típica, com pequenas variações, utilizadas pela maioria dos médicos. Em função de leis estaduais que permitem ou, em algumas instâncias, obrigam a substituição da preparação genérica por um fármaco de referência, a menos que seja especificamente proibido pelo médico, o formulário de prescrição deve possuir uma característica para indicar se a substituição é permitida. Pelo fato de nenhuma prescrição médica ser escrita no caso de pedidos por telefone, o médico deve indicar verbalmente ao farmacêutico se a substituição é ou não permitida. Alguns estados também permitem a transmissão de prescrições por meios eletrônicos (p. ex., fax ou rede de computadores). Em alguns hospitais, as prescrições são geradas pelo sistema de informação do paciente e enviadas diretamente para a farmácia. Ocasionalmente, os farmacêuticos reconhecem uma prescrição que não faz sentido para determinado paciente. Em suma, essas prescrições, geralmente, são para agentes ou doses de uma tabela de medicamentos do computador que são relacionadas com o fármaco desejado.

A Figura 55-5 apresenta três exemplos de prescrição. A primeira, para profilaxia com antibióticos antes de um procedimento odontológico, que foi escrita utilizando o nome genérico; a segunda, para alívio de dor pós-operatória, e foi escrita usando o nome comercial por causa da conveniência. Nesse caso, a dosagem está implícita na formulação em particular selecionada (p. ex., Tylenol com Codeína nº 3: acetaminofeno 325 mg e codeína 30 mg, com a numeração 3 indicando uma dosagem de 30 mg de codeína – semelhante ao *Tylex*®). A terceira prescrição, um suplemento de fluoreto para uma criança (dois anos de idade) que vive em uma área de baixo fluoreto, é uma das poucas instâncias nas quais a utilização de um fármaco por longo prazo é apropriada na odontologia clínica.

Cálculo da Dosagem (Posologia)

A dosagem de um fármaco prescrito pode variar de acordo com inúmeros fatores: a gravidade da condição para o qual está sendo prescrito; idade, peso, gênero ou peculiaridade do paciente; via, frequência ou intervalo da administração; medicação atual; sugestibilidade do paciente (efeito placebo), hábitos, sensibilidade ou histórico prévio da medicação (hiperrreação ou hiporreação); e a condição sistêmica do paciente. Alterações importantes no intervalo ou volume utilizado podem produzir mudanças na meia-vida esperada dos fármacos. Em razão de o metabolismo e a eliminação dos fármacos ocorrerem principalmente pelo fígado e pelos rins, em quaisquer alterações significativas na função desses órgãos, pode ser necessária a alteração na dosagem. Para a prescrição de fluoreto, na Figura 55-5, a idade do paciente e a quantidade de fluoreto no suprimento de água são os primeiros determinantes da dosagem.

A dose embalada pelo fabricante, os textos sobre farmacologia e as fontes de compêndio mencionadas anteriormente neste capítulo e no Capítulo 3 listam a dosagem oficial média de um fármaco

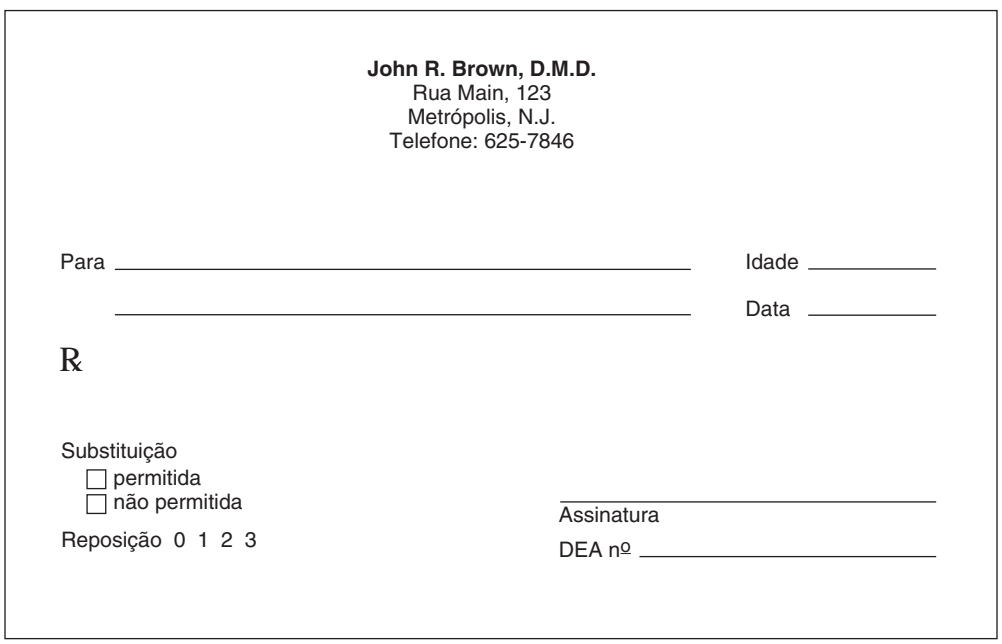


FIGURA **55-4** Formulário típico de prescrição.

℞
Amoxicilina
500 mg
Adicionar 4 cápsulas
Instruções: Ingerir 4 cápsulas com água, 1 hora antes da consulta odontológica.

Substituição
☐ permitida
☐ não permitida

Assinatura

Reposição ~~0~~ ~~1~~ 2 ~~3~~

DEA nº _____

℞
Tilenol® com Codeína® (Tylex®)
Adicionar vinte e quatro (24) comprimidos
Instruções: Ingerir 2 comprimidos a cada 4 horas como necessário para alívio da dor.

Substituição
☒ permitida
☐ não permitida

Assinatura

Reposição ~~0~~ ~~1~~ ~~2~~ 3

DEA nº AB1234567

℞
Solução oral de fluoreto de sódio com 0,5 mg de fluoreto/1 mL
Distribuir 50 mL
Instruções: Dar metade de 1 dose (0,5mL) uma vez por dia.

Substituição
☐ permitida
☐ não permitida

Assinatura

Rótulo ☒ Refil ~~0~~ ~~1~~ ~~2~~ 3

DEA nº _____

FIGURA **55-5** Exemplos de prescrições. A primeira e última foram feitas utilizando nomes genéricos dos fármacos. A prescrição do meio, para uma combinação de produtos, foi escrita usando o nome comercial, por conveniência (substituição pelo genérico é permitida).

para um adulto comum de 70 kg. Uma lista de doses ou de série de dosagem é um guia para efeitos de prescrição, e embora não possua o peso de uma regulamentação, possui implicações na medicina legal, caso ocorra algum efeito adverso. Os médicos são bem aconselhados a se manterem dentro dos limites dessa dosagem, a menos que possuam uma boa razão para variar (mais adiante).

Nenhum formato uniforme é utilizado como referência para expressar a formulação da dosagem. Para a maioria dos fármacos, a dose é relatada como a quantidade de fármaco a ser administrada em uma única dose, a qual é repetida em intervalo de tempo constante a cada dia. Alternativamente, o fabricante pode indicar o total de fármaco a ser administrado "em doses divididas" a cada dia. É esperado que o médico saiba quais formas de administração estão disponíveis e qual a frequência com que devem ser administrados, baseando-se na farmacocinética do fármaco e na natureza do paciente (que podem ser encontrados em um banco de dados ou referência apropriados). Para a determinação da dosagem, um "adulto" geralmente é interpretado como um indivíduo comum de 18 anos de idade ou mais, e pesando aproximadamente 70 kg.

Crianças e muitas pessoas abaixo do peso, com algum tipo de patologia ou pacientes idosos necessitam de dosagem farmacologicamente ativa do agente abaixo da sugerida para um adulto normal. Pacientes muito grandes ou obesos necessitam de ajuste da dosagem,[7] porém esse ajuste pode depender das características de cada fármaco: com alguns fármacos (p. ex., gentamicina), o aumento da dosagem pode aumentar o risco de toxicidade.[17] A farmacogenômica do paciente também pode ser um fator importante, como para um paciente que possua metabolização elevada ou inferior com relação à enzima CYP2D6.

Inúmeras regras vêm sendo propostas para calcular a dosagem de um fármaco para crianças, como as seguintes:

1. Regra de Clark,

$$\frac{\text{peso da criança (kg)}}{70\ \text{kg}} \times \text{dose adulta} = \text{dose infantil}$$

   determina a dose adequada para uma criança com base no peso típico de um adulto de 70 kg.
2. Regra de Young

$$\frac{\text{idade da criança (anos)}}{\text{idade da criança} + 12\ \text{(anos)}} \times \text{dose adulta} = \text{dose infantil}$$

   calcula a dose infantil com base na idade, com uma criança de 12 anos recebendo metade da dose do adulto.

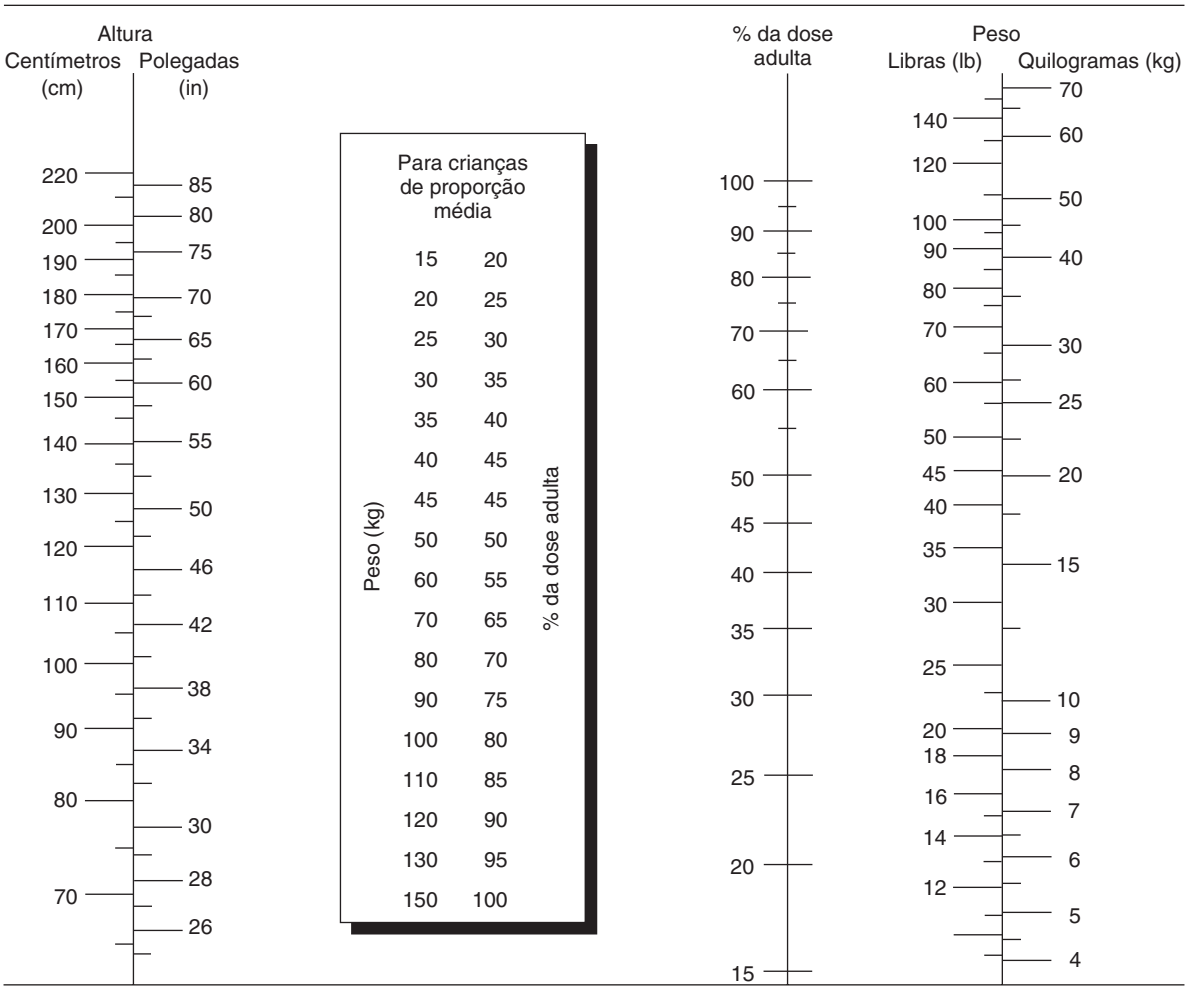


FIGURA **55-6** Nomograma para avaliar a dose baseando-se na área de superfície corporal. O dado 1,73m^2 é utilizado como a área de superfície padrão de um adulto. A interseção da *linha reta* que conecta a altura e peso do paciente com a coluna de dosagem indica a porcentagem correta da dose adulta. Uma tabela simplificada para crianças de peso e altura normais também é fornecida.

3. A área de superfície corpórea, extrapolada da altura e do peso do paciente, é dividida pela área de superfície corpórea de um adulto comum para determinar a fração da dose adulta. Esse método raramente é utilizado em odontologia. As tabelas ou gráficos (Fig. 55-6) de dosagem estão disponíveis, o que impede a perda de tempo e erros de cálculos.

De todos esses métodos, a regra de Clark é a mais utilizada, e a regra de Young é a mais fadada a erros. Em razão de as funções fisiológicas que lidam com a disponibilidade do fármaco serem, geralmente, proporcionais à área de superfície do corpo, o método da área de superfície provavelmente é o mais acurado dos três. Entretanto, essa distinção é duvidosa, pois as respostas dos fármacos nas crianças, principalmente muito jovens, são modificadas por outros fatores além da superfície corporal (Cap. 3). Quando a informação da dosagem não está disponível, e um desses métodos tem que ser utilizado para estimar a dose infantil, é importante monitorar cuidadosamente o paciente para garantir que os efeitos terapêuticos serão obtidos, e que os efeitos tóxicos serão minimizados.

Pesos e Medidas

Dois sistemas para designar os pesos e medidas de fármacos e preparações são os sistemas apotecário e métrico. Embora as antigas medidas apotecárias ainda possam ser utilizadas por alguns clínicos para determinados fármacos, atualmente o sistema métrico é o padrão. Os numerais romanos geralmente são utilizados com o sistema apotecário, e os números arábicos são utilizados com o sistema métrico. O grão é a unidade de peso, e o *"minim"* é a unidade de medida líquida (volume) no sistema apotecário. Existem 480 grãos em 30 g e 480 *"minim"* em 30 mL. No sistema métrico, a grama é a unidade de massa, e o litro a unidade de volume. As equivalências aproximadas entre os dois sistemas estão na Tabela 55-3. As medidas apotecárias não são equivalentes às medidas utilizadas para propósitos comerciais nos Estados Unidos, que utiliza o sistema *avoirdupois*. Embora o grão seja o mesmo no sistema *avoirdupois*, 30 g (uma onça) são 437,5 grãos e 480 g contêm uma libra no sistema *avoirdupois*.

As medidas caseiras costumam ser encontradas quando se prescrevem preparações líquidas. Se as instruções dizem para o paciente tomar determinado volume da solução do fármaco, o farmacêutico converte o valor métrico dado em medidas caseiras equivalentes, como indicado na Tabela 55-4. Os utensílios que provavelmente serão utilizados pelos pacientes podem oferecer volume diferente do médico, com relação ao pretendido inicialmente. Para contornar esse problema, muitos produtos comerciais são fornecidos com dispositivos calibrados para medidas; o paciente deve ser encorajado a utilizá-los enquanto está usando a medicação.

Calcular a dose apropriada para o paciente, calcular a quantidade do fármaco necessário para alcançar essa dose, expressar a quantidade em medidas caseiras e calcular a quantidade total de fármaco a ser distribuída pelo farmacêutico são cálculos comuns realizados na prática da odontologia. Esses cálculos são necessários ao se prescrever uma suspensão de antibiótico para criança. Embora a matemática seja simples, a experiência de ensino diz que 40% dos estudantes são incapazes de fazer os cálculos corretamente em uma avaliação. O relatório de 1999 do Institute of

TABELA **55-3**

Equivalentes Aproximados entre os Sistemas Apotecário e Métrico

APOTECÁRIO	MÉTRICO
Peso	
1/65 grão	1 mg
1 grão	65 mg
15 grãos	1 g
1 dracma	4 g
1 onça	30 g
Volume	
1 minim	0,06 mL
16 minims	1 mL
1 dram líquido	4 mL
1 onça líquido	30 mL
1 quartilho	480 mL

TABELA **55-4**

Equivalentes das Medidas Caseiras no Sistema Métrico

MEDIDA CASEIRA	VOLUME MÉTRICO
1 gota USP	0,05 mL
1 colher de chá	5 mL
1 colher de sopa	15 mL
1 xícara de chá	120 mL
1 copo	240 mL
1 quartilho	480 mL

Medicine sobre os erros médicos assinalou que os erros de dosagem ocorrem frequentemente no caso de doses infantis.[18] Os estudantes deveriam praticar esses cálculos e confirmá-los sempre que a dosagem for calculada para um paciente.

LEIS SOBRE FÁRMACOS

Inúmeras leis federais, estaduais e locais vêm sendo decretadas para controle da produção, venda e distribuição dos fármacos. Para obedecer a essas regulamentações, o médico deve estar ciente de que a mais estrita dessas leis tem precedência, seja ela federal, estadual ou local. O resumo das leis estaduais que afetam a prescrição odontológica é mostrado na Tabela 55-1.

Desenvolvimento Histórico da Legislação dos Fármacos

A principal preocupação das nações sempre foi o estabelecimento do critério para identificação e pureza de um fármaco; com essa finalidade, o desenvolvimento das farmacopeias mostrou-se inestimável. Farmacopeia é a descrição por escrito da fonte, da identificação e do preparo dos agentes medicinais. A primeira farmacopeia a ser legalizada foi uma adotada pela cidade-estado de Nuremberg, no início do século XVI.

A primeira USP foi publicada em 1820 por um grupo de médicos, farmacêuticos e químicos. A primeira Convenção Farmacopeica dos Estados Unidos estabeleceu determinadas políticas – que somente fármacos cujo mérito fora comprovado seriam incluídos na USP e que seriam realizadas revisões regulares do documento. A USP publicada em 2009 é a 32ª edição. Em razão de a maioria dos múltiplos fármacos e vários medicamentos prescritos regularmente não estarem na USP, ainda existe a necessidade de um compêndio para a padronização desses medicamentos. Em 1888, a American Pharmaceutical Association começou a publicar o Formulário Nacional de Preparações não Oficiais. Em 1975, o Formulário Nacional evoluiu para a USP e está em sua 27ª edição.

Por volta do século XX, o clamor público crescente com relação à qualidade, pureza, e segurança dos alimentos e fármacos levaram a promulgação da *Federal Food and Drugs Act* de 1906, também conhecido como *Pure Food and Drug Act*.[26] Nessa legislação, foi determinado o *status* legal para a USP e para o Formulário Nacional com relação à definição da pureza e qualidade dos fármacos. Também foram estabelecidos padrões para a identificação de produtos medicinais. Nos anos que se seguiram, esses padrões foram estendidos por decisões jurídicas e ações do congresso, visando cobrir materiais promocionais além dos próprios produtos.

Antes de 1937, os testes de fármacos e ingredientes utilizados na preparação das medicações não eram obrigatórios antes de sua comercialização. Em 1937, um solvente relativamente novo, o dietileno glicol, foi utilizado em um "elixir de sulfonamida". Esse agente causou o óbito de muitas crianças e foi o responsável pela rápida promulgação da *Federal Food, Drug and Cosmetics Act*, de 1938.[27] Essa lei exigiu que os fabricantes fornecessem à FDA evidências de que o fármaco era seguro na forma de NDA antes da distribuição do mesmo. O Ato de 1938 também introduziu o princípio de separar os fármacos nas categorias de prescritos e não prescritos, ao exigir que as companhias que comercializavam fármacos MIP colocassem à disposição as informações necessárias para sua utilização segura com resultados eficazes. Entretanto, as questões com relação a quais fármacos poderiam ser vendidos como MIP e quais teriam que ser reservados para venda somente com prescrição médica não foi resolvida até a promulgação da *Durham-Humphrey Amendment*, em 1951 (discutida posteriormente).

Em resposta à tragédia da talidomida na Europa, em 1962, o Congresso promulgou a *Kefauver-Harris Amendment*. Essa emenda à Lei de 1938 exigiu que os fabricantes de novos fármacos seguissem padrões definidos de farmacologia animal e humana e testes toxicológicos, sendo que os dados de cada etapa deveriam ser revisados pela FDA. As exigências para a avaliação da segurança e estudo de toxicidade crônica e fetal e a eficácia (omissos do Ato de 1938) foram incluídas nessa legislação.

As duas leis federais que controlam a prescrição de fármacos nos Estados Unidos são: a *Durham-Humphrey Amendment* (Seção 503B), de 1951, da *Food, Drugs and Cosmetics Act*, de 1938, e a *Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act (Controlled Substances Act)*, de 1970. A *Durham-Dumphrey Law* proíbe a distribuição de determinados tipos de fármacos (p. ex., antibióticos e corticosteroides sistêmicos e outros agentes cuja utilização sem supervisão não é considerada segura), exceto sob ordens de prescrição concedida por um médico licenciado. Sob essa lei, a prescrição para esses fármacos não pode apresentar reposição, a menos que seja autorizada pelo médico.

A FDA possui a responsabilidade de determinar como um fármaco pode ser distribuído. Também é responsável pela revisão da identificação e dos avisos sobre o uso de fármacos sob prescrição e MIP. Essa revisão, com base em estudos clínicos documentados, limita as indicações no rótulo e os usos de um produto, porém, não limita o direito dos médicos de utilizar esses fármacos somente no tipo de situação indicada, pois tal ação representaria uma interferência na prática da medicina, o que o Ato de 1938 impede a FDA de fazer. Entretanto, sob leis civis, o médico pode responder por percalços que possam ocorrer com o uso do fármaco que não seja para aquele indicado. Inúmeras fontes de fármacos, incluindo o *American Hospital Formulary Service Drug Information*, fornecem informações para a prescrição do fármaco para uma situação não indicada, que costumam ser reconhecidas como indicações válidas.

Em 2006, a FDA incorporou novas convenções no formato do rótulo de informações presentes na bula do fármaco.[22] O rótulo inclui agora metade de uma página com um sumário dos principais pontos no início da bula. O novo formato também faz previsões de relações diretas entre o sumário e a discussão completa. Os alertas em "caixa preta" indicam efeitos adversos com conse-

quências particularmente sérias, que aparecem em destaque na parte de cima do rótulo do fármaco. Os novos rótulos serão inseridos entre 2006 e 2111.

Na década de 1980, o alto custo dos fármacos tornou-se assunto de legislação do Congresso. Visando reduzir esses preços absurdos dos fármacos, foram feitas alterações substanciais nas leis de substituição dos mesmos, aprovação mais simples dos fármacos genéricos e controle de reembolso de fármacos pelo Medicaid. Um componente do aumento do custo é o desenvolvimento de novos fármacos. Em função da complexidade do processo de aprovação, boa parte da proteção dada pela patente esgota-se antes mesmo de o fármaco ser comercializado. Para recuperar seus investimentos, os fabricantes cobram preços muito elevados para fármacos novos, contribuindo para a explosão dos custos médicos. Para neutralizar essa tendência, foi promulgado a *Drug Price Competition and Patent Term Restoration Act*, de 1984 (*Waxman-Hatch Act*). A lei aumentou a proteção comercial para fármacos inovadores. Um produto inovador é um fármaco original, recém-desenvolvido e que necessita da aprovação do NDA para sua comercialização; um sinônimo utilizado é Nova Entidade Molecular (NME).

Sob a *Waxman-Hatch Act*, os fármacos inovadores podem ter sua proteção de patente aumentada. A lei também simplifica o processo de obtenção de *Abbreviated NDA* para a aprovação da comercialização de fármacos genéricos para ajudar a reduzir os custos gerais dos agentes conhecidos. Juntamente com a *Orphan Drug Amendment* de 1983, essa lei também faz disposições para o desenvolvimento de "fármacos órfãos" – fármacos utilizados para o tratamento de doenças raras. Em geral, não é economicamente viável produzi-los para um pequeno grupo de pacientes (geralmente mais de 200.000) que necessitem dele. Sob essa lei, podem ser concedidos direitos exclusivos para a produção ou comercialização de um fármaco ou para a rotulação específica que permita a utilização de um fármaco no caso de uma doença rara. Não são colocadas restrições de preços nos fármacos em desenvolvimento sob a *Orphan Drug Act* e esses tratamentos podem ser muito caros.

As companhias farmacêuticas têm tido interesse em "descobrir" novos usos para fármacos conhecidos em pequenos grupos populacionais. O fármaco talidomida, que havia sido retirado do mercado quando começou a causar a fecomelia, um defeito congênito grave, foi reintroduzido no tratamento de úlceras aftosas e de eritema nodoso na hanseníase, observados em pacientes infectados pelo vírus da imunodeficiência humana e com Doença de Behçet, baseando-se em dados que indicam que a talidomida inibe a produção do fator de necrose tumoral α. Em função dos avanços na compreensão do genoma humano e do desenvolvimento de cópias de DNA para diagnóstico, é esperado que número maior de patologias se encaixem na *Orfan Drug Act*. Entre os anos 2004-2007, a média da FDA foi de 12 *New Molecular Entity NDAs*, duas Licenças para Aplicações Biológicas, seis orphan drug NDA e 103 atualizações de rótulos por ano.[24] Embora relativamente poucos fármacos novos sejam aprovados, existem numerosas alterações nas rotulações dos fármacos existentes (as mudanças incluem novas indicações, formas de administração ou novos alertas).

A *Waxman-Hatch Act* de 1984 levou ao aumento de Abbreviated NDAs por fabricantes de genéricos, e os funcionários da FDA ficaram sobrecarregados de trabalho. Na tentativa de acelerar o processamento de suas aplicações, inúmeros fabricantes de genéricos subornaram os oficiais da FDA para obterem rápida aprovação e outros submeteram amostras de fármacos inovadores como exemplos de seu próprio produto.[11] Outros problemas que ocorreram incluem a venda de fármacos falsificados, e médicos oferecendo amostras de fármacos para os farmacêuticos a preços abaixo do mercado. Seu uso pode levar à falha terapêutica. Para desencorajar essas práticas, foram promulgados a *Generic Drug Debarment Act* e o *Food, Drug, Cosmetic and Device Enforcement Amendement*, ambos de 1991, com a intenção de aumentar substancialmente as penalidades para essas atividades.

Os anos 1990 representaram um período revolucionário para a regulação dos fármacos. Processos e desafios legais de ações da FDA levaram a mudanças substanciais na regulação de suplementos da dieta, fitoterápicos e medicações alternativas e complementares. Em 1994, o Congresso promulgou a *Dietary Supplements and Health Education Act*, que permite que numerosos agentes com atividade farmacêutica sejam definidos como suplementos da dieta. Além disso, acordos comerciais internacionais, como o NAFTA e GATT, necessitaram do desenvolvimento de um acordo de harmonização entre os países-membros pela International Conference on Harmonization. A harmonização visa à unificação das farmacopeias e leis relacionadas com o acordo farmacêutico internacional. Fora esses acordos, existem outros de harmonização adicionais, como aqueles associados à normalização da relação dos Estados Unidos com a China.

Essas mudanças levaram ao aumento da disponibilidade de produtos naturais de fontes domésticas e estrangeiras. Os produtos naturais podem ter potencial terapêutico, mas também podem complicar a terapia por meio da introdução de efeitos tóxicos inesperados e interações medicamentosas. Um exemplo é a erva-de-são-joão, que parece produzir efeito antidepressivo. Entretanto, pode também induzir o metabolismo hepático do fármaco e reduzir a concentração sanguínea de outros fármacos, como os antivirais inibidores de protease. Além disso, produtos naturais importados, ocasionalmente, são adulterados com fármacos convencionais, como a fenilbutazona ou o clordiazepóxido. Essas descobertas enfatizam a necessidade de históricos completos dos pacientes, incluindo questões relacionadas com prescrição de fármacos, fármacos MIP, suplementos de dieta, medicina alternativa e fármacos de abuso.

A *Prescription Drug User Fee Act (PDUFA)*[31], de 1992, autorizou a FDA a cobrar das companhias farmacêuticas que estavam tendo seus NDA avaliados pela agência. Esse recurso financeiro permitiu que a FDA dobrasse a taxa de aprovação de novos fármacos. Ocorreu também aumento no número de retirada do mercado de novos fármacos. A *FDA Modernization Act*, de 1997, modificou o papel da FDA mais adiante. No caso dos dentistas, uma provisão-chave permitia aos fabricantes disseminar informações com relação a utilizações não indicadas ou não aprovadas de fármacos e dispositivos médicos. Essa provisão pode aumentar o interesse das companhias farmacêuticas em promover o uso odontológico de fármacos medicinais não avaliados para sua finalidade original e inserir o uso de certas doses dos mesmos.

A medicina baseada em evidências é um movimento que visa basear a prática clínica em tratamentos cientificamente validados. Essa tendência apresenta muitos benefícios, mas também possui algumas consequências indesejadas. Os mais controlados testes clínicos de fármacos são financiados pelos próprios produtores de fármacos, o que pode influenciar a decisão clínica realizada por meio da publicação de dados clínicos. O modelo experimental e a análise estatística dos resultados dessas comparações pode ser influenciado ou feito pelos desenvolvedores do fármaco,[8] embora os estudos atuais sejam realizados em universidades ou laboratórios aparentemente independentes. Por meio da estreita seleção das condições e doses do estudo – e omissão de outras comparações – podem ocorrer resultados enviesados. A revisão dos tratamentos para hipertensão é um bom exemplo disso. Embora os produtores tenham mostrado que os bloqueadores de canais de Ca^{++}, os inibidores da enzima conversora de angiotensina e os bloqueadores α-adrenérgicos são eficazes quando comparados com o grupo placebo, o estudo ALLTHAT, um teste de longa duração, com vários focos, financiado pelo National Heart, Lung, and Blood Institute (NHLBI),[10] abordou a questão da atividade do fármaco, comparando as diferentes classes de fármacos utilizados para iniciar o tratamento para hipertensão, uns com os outrtos. O estudo *ALLTHAT* descobriu que tratamentos com diuréticos, mais antigos e mais baratos, são tão ou mais eficazes que os novos fármacos em reduzir a pressão sanguínea e prevenir algumas formas de doenças cardíacas.[14] A maioria dos trabalhos publicados apresentam argumentos finais que mostram o papel de diferentes influências sob o artigo; as quais não devem ser ignoradas.

Uma segunda fonte de resultados enviesados pode surgir da publicação seletiva dos resultados da triagem clínica do fármaco. A FDA demonstrou que estudos com relação a antidepressivos com resultados positivos apresentam 12 vezes mais possibilidades de serem publicados do que artigos sobre o mesmo tipo de medicação, nos quais a conclusão mostra argumentos questionáveis ou nenhum benefício.[19] Por causa desses resultados enviesados nas publicações, os fármacos aparentam ser mais eficientes do que seriam se todos os resultados obtidos fossem publicados. A pro-

porção de testes patrocinados pelos fabricantes com relação aos estudos com investigadores independentes pode ser de 100:1, o que faz com que seja um desafio encontrar esses estudos independentes. O conhecimento dessas práticas deveria fazer com que os médicos ficassem receosos com relação aos apelos dos fabricantes e fossem procurar fontes de evidências confiáveis.

Embora as companhias farmacêuticas sejam cruciais para o desenvolvimento de novos agentes terapêuticos, elas têm procurado eternizar a venda de muitos fármacos por meio da sua reformulação, incluindo a comercialização de fármacos congêneres com pequenas modificações químicas ("fármacos meus mesmos"), pró-fármacos, metabólitos ativos dos fármacos, enantiômeros isolados e formas de dosagem especializadas (p. ex., liberação prolongada, em camadas, em combinação). Embora essas adaptações possam fornecer alternativas terapêuticas valiosas, algumas vezes apresentam apenas alguma maior margem de lucro. O zolpidem foi inicialmente comercializado como agente produtor de pequena sensação de ressaca no dia seguinte. Entretanto, foi reformulado como produto de liberação controlada para ação prolongada, reduzindo a significância dos apelos originais.

Outra área de preocupação mais atual envolve os funcionários de saúde aceitando presentes dos fabricantes de fármacos, como amostras grátis, alimentos (incluindo cafés da manhã e almoços em seminários patrocinados pelos fabricantes) e viagens para congressos. Essas estratégias de marketing têm sido desenvolvidas sem base nos hábitos de prescrição usuais, geralmente em detrimento dos pacientes. Mesmo brindes simples, mas que incluem a logomarca de um medicamento, têm potencial para alterar a prática prescrita. Essas influências são persuasivas em muitas universidades e têm estimulado o esforço para o desenvolvimento de um guia sobre o comportamento apropriado para os estudantes, universitários e residentes.[1]

A terapia moderna de prescrição é complicada pelo relacionamento entre o paciente, médico, farmacêutico, fabricante, comprador e o governo. Hoje em dia, os pacientes podem utilizar formas não tradicionais para realizar o pagamento pela compra do fármaco. Os planos para compra em grupo podem precisar de copagamentos, uso de formulários específicos, farmácias com serviço de entrega e revisão dos usos do fármaco. O médico que está ciente desses processos é mais apto a conseguir a colaboração do paciente e alcançar os objetivos da terapia.

A HIPAA também atinge os prescritores cirurgiões-dentistas (Tabela 55-1). A legislação não só se preocupa em padronizar o processo de pagamento de um terço do tratamento médico (fazendo necessário que cada médico possua um número de registro no NPI individual, para ser utilizado no preenchimento dos formulários da seguradora) pelo paciente, mas também apertou substancialmente os padrões de confidencialidade e privacidade das informações do paciente mantidas nos bancos de dados médicos. E como resultado colateral, ficou ocasionalmente mais difícil para os dentistas obterem as informações médicas necessárias para avaliar seus pacientes com propósitos de prescrição. As multas pela violação dessas novas regras podem ser substanciais.

Embora o governo federal não tenha estabelecido padrões com relação a quais fármacos sob prescrição um dentista pode utilizar clinicamente, muitas leis estaduais que regulam a prática da odontologia restringem os fármacos utilizados àqueles associados com o tratamento odontológico. Uma lei típica desse tipo estipula que os dentistas podem "diagnosticar, tratar, operar, ou prescrever para qualquer doença, dor, lesão, deficiência, deformidade ou condição física relacionada com os dentes humanos, o processo alveolar, a gengiva ou a mandíbula."

A distribuição de fármacos por médicos-clínicos e dentistas é um desenvolvimento mais recente nos Estados Unidos. A Federal Trade Comission concordou em permitir a venda de fármacos por meio dos médicos para seus pacientes e quase todos os estados reconheceram os médicos-clínico/dentistas distribuindo os medicamentos sob regulação estrita relacionada com o armazenamento, a identificação e a manutenção de registros. As implicações éticas dessa prática foram questionadas por diversas razões, incluindo conflito de interesse, falta de treinamento e instalações apropriadas para o manuseio e perda do tradicional relacionamento médico-farmacêutico com a dupla conferência das prescrições.

Leis de Substâncias Controladas

Além das leis que regulam os fármacos em geral, uma legislação especial foi promulgada com relação aos fármacos de abuso. A perspectiva histórica dessa legislação é enfocada no Capítulo 51. O controle da distribuição dos fármacos de abuso (p. ex., opioides, barbituratos e anfetaminas) informado pela DEA é regulado pela *Controlled Substances Act*. Essa lei divide os fármacos de abuso em cinco classes, baseando-se no potencial do fármaco para levar ao abuso, sua utilidade médica e o grau de dependência médica ou psicológica que podem causar. Os critérios para a inclusão dentro das cinco classes são apresentados na Tabela 55-5.

Para prescrever substâncias controladas, os médicos licenciados devem registrar-se na DEA. Muitas dessas regulamentações são administradas pelo DEA Office of Diversion Control.[21] O registro deve ser renovado periodicamente e o certificado de registro deve ser guardado e apresentado pelo médico. Uma vez registrado, o médico assume inúmeras responsabilidades, incluindo a de manter registros de todas as substâncias controladas obtidas, administradas, distribuídas, prescritas, perdidas, destruídas (Formulário 106 da DEA) ou entregues à DEA (Formulário 41 da DEA), e de

TABELA **55-5**

Classificação das Substâncias Controladas

CLASSE	CRITÉRIOS PARA INCLUSÃO	EXEMPLOS DE FÁRMACOS
I	Elevado potencial de abuso, sem uso médico aceito atualmente, pode levar à dependência grave	Apenas para uso em pesquisa: heroína, dietilamida do ácido lisérgico (LSD), maconha, mescalina, metaqualona, peiote, pscilocibina
II	Elevado potencial de abuso, com uso médico atual aceito, pode levar à dependência grave	Anfetaminas, cocaína, codeína, dronabinol, meperidina, metadona, metilfenidato, morfina, oxicodona, pentobarbital, secobarbital
III	Potencial de abuso inferior aos fármacos da Classe I ou II, com uso médico aceito, tendência a causar dependência física de leve a moderada, possivelmente causa alta dependência psicológica	Benzofetamina, butabarbital, metiprilona, misturas de codeína ou hidrocodona com aspirina e acetaminofeno, estanozolol
IV	Potencial de abuso inferior aos fármacos da Classe III, com uso médico aceito, pouca tendência a causar dependência	Hidrato de cloral, diazepam, meprobamato, fenobarbital, propoxifeno, triazolam
V	Potencial de abuso inferior aos fármacos da Classe IV, com uso médico aceito, tendência limitada a causar dependência	Preparações para tosse contendo codeína ou derivados de opioides similares

manter os fármacos e os blocos de prescrição guardados em local seguro. Para comprar os fármacos da Classe II, o médico deve utilizar o formulário de ordem 222C da DEA. Embora os fármacos das Classes III, IV e V possam ser obtidos sem formulários especiais, um inventário bianual de todas as substâncias controladas deve ser feito a mão. Esse inventário deve ser guardado para inspeção e copiado por responsáveis por, pelo menos, dois anos.

Os fármacos da Classe I não precisam ser prescritos. As prescrições dos fármacos de Classe II não devem ter reposição. Em casos de emergência, prescrições parcialmente escritas devem ser completadas em até 72 horas. Para pacientes em instalações para tratamento por longo período de tempo ou para pacientes com doenças terminais, o preenchimento parcial de prescrições para fármacos da Classe II são permitidos por até 60 dias após a data da prescrição. Prescrições com datas sequenciais para fármacos da Classe II podem ser escritas para legitimar propósitos médicos com a finalidade de estender o tratamento para 90 dias a partir da prescrição inicial.[4] Em muitos estados, formulários especiais de prescrição ou restrições são aplicados aos fármacos da Classe II. As substâncias controladas das Classes III, IV e V podem ter reposição de até cinco vezes, em seis meses, assumindo que o prescritor tenha autorizado essas repetições. Após a última prescrição permitida, deve ser obtida uma nova prescrição para o fármaco. Os fármacos da Classe V, que consistem em preparações contendo quantidades limitadas de determinados agentes opioides, podem ser vendidos sem prescrição (se permitido pelo estado), assumindo-se que o fármaco seja distribuído por um farmacêutico para um comprador com pelo menos 18 anos de idade e que seja mantido o registro dessa operação pelo farmacêutico.

É permitido que um farmacêutico preencha prescrições orais para qualquer fármaco sob prescrição, exceto os produtos da Classe II, desde que o farmacêutico se responsabilize pelo preenchimento posterior. Essa lei permite a distribuição de opioides e outros fármacos da Classe II em critério emergencial, por meio de prescrição verbal, mas a quantidade deve ser limitada à porção necessária para a emergência, a prescrição deve ser escrita pelo farmacêutico e o prescritor deve fornecer ao farmacêutico uma prescrição escrita e assinada dentro de 72 horas. O rótulo das prescrições de todas as substâncias controladas deve conter o aviso: "Cuidado: Leis Federais proíbem a transferência desse fármaco para qualquer pessoa que não o paciente para o qual é prescrito."

Pequenas quantidades de substâncias controladas das Classes II a V podem ser importadas ou exportadas pelos cidadãos americanos para uso pessoal nas seguintes condições: (1) a substância controlada encontra-se na sua embalagem original, fornecida para o indivíduo e (2) a prescrição é declarada à Alfândega afirmando que: (a) a substância controlada é para seu uso pessoal ou para algum animal que está viajando com ele ou ela e (b) o nome comercial e logotipo estarão no rótulo, ou estarão assinalados o nome e endereço do distribuidor e o número da prescrição. Além disso, o total da dosagem unitária da substância controlada não pode ultrapassar 50.

As informações e os formulários para o registro podem ser obtidos da *DEA*, Office of Diversion Control, Registration Unit, PO Box 28023, Central Station, Washington, DC 20005; *on-line* pela página *http://www.deadiversion.usdoj.gov/online_forms.html*; ou pelo DEA Regional Office, na área onde o médico trabalha. A DEA criou uma página da *web*[21] que fornece dados atualizados sobre o registro e contatos, além das leis referentes às substâncias controladas. Atualmente, é possível submeter documentos de registro eletronicamente para essa página da *web* ou imprimir os formulários que podem ser enviados pelo correio para a DEA para registro.

A DEA oferece as seguintes sugestões para escrever prescrições para substâncias controladas:

1. Mantenha as prescrições em branco em um local seguro, onde não possam ser roubadas facilmente. Minimize o número de blocos de prescrição em uso.
2. Escreva as prescrições para fármacos da Classe II à tinta ou com lápis permanente, ou utilize uma máquina de escrever, ou um computador. As prescrições devem ser assinadas pelo médico. Não é encorajada a prescrição de substâncias controladas por telefone, a menos que o paciente seja familiar ou que o pedido da prescrição possa ser justificado.
3. Escreva por extenso o número exato prescrito, além do algarismo arábico ou numeral romano, para desencorajar a alteração das prescrições.
4. Evite escrever prescrições para grande quantidade de medicações, principalmente no caso de fármacos controlados, a menos que tais quantidades sejam necessárias.
5. Mantenha somente o estoque mínimo de fármacos controlados no consultório.
6. Mantenha todos os fármacos controlados trancados.
7. Seja cauteloso quando um paciente diz que outro médico vem prescrevendo um fármaco controlado em particular, ou afirma que somente determinado produto funciona para ele ou ela. Consulte os registros do médico ou do hospital ou examine meticulosamente o paciente e decida sozinho se o fármaco deve ser prescrito.
8. As prescrições em branco devem ser utilizadas somente para prescrições precisas, não como anotações ou lembretes. Um viciado em fármacos pode facilmente apagar a mensagem e usá-la para forjar a prescrição.
9. Nunca assine uma prescrição em branco.
10. Mantenha um registro preciso dos fármacos controlados que foram distribuídos ou administrados, como exigido pela *Controlled Substances Act*, de 1970, e suas regulamentações.
11. Auxilie o farmacêutico que lhe telefona para verificar as informações com relação a uma prescrição. O farmacêutico que distribui a medicação prescrita possui responsabilidade concomitante.
12. Telefone para o escritório mais próximo da DEA para obter mais informações. As ligações são estritamente confidenciais.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Brennan TA, Rothman DJ, Blank L, et al: Health industry practices that create conflicts of interest: a policy proposal for academic medical centers. *JAMA* 295:429-433, 2006.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk, ed 7, Baltimore, 2005, Williams & Wilkins.
3. Centers for Medicare and Medicaid Services: *National provider identifier standard (NPI)*. Available at: http://www.cms.hhs.gov/NationalProvIdentStand. Accessed January 22, 2010.
4. Department of Justice: Drug Enforcement Administration 21 CFR Part 1306, Issuance of Multiple Prescriptions for Schedule II Controlled Substances. *Fed Reg* 72:64921-64930, 2007.
5. *Electronic orange book: approved drug products with therapeutic equivalence evaluations*. Available at: http://www.fda.gov/cder/ob. Accessed January 22, 2010.
6. *Food and Drug Administration Modernization Act of 1997*. Available at: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/FDAMA/default.htm. Accessed January 22, 2010.
7. Han PY, Duffull SB, Kirkpatrick CM, et al: Dosing in obesity: a simple solution to a big problem. *Clin Pharmacol Ther* 82:505-508, 2007.
8. Jankovic J, Watts RL, Martin W, et al: Transdermal rotigotine: double-blind, placebo-controlled trial in Parkinson disease. *Arch Neurol* 64:676-682, 2007.
9. Kohn L, Corrigan J, Donaldson M, editors: *To err is human: building a safer health system*, Washington, DC, 1999, Institute of Medicine, National Academy Press.
10. Levy D: Hypertension from Framingham to ALLHAT: translating clinical trials into practice. *Cleve Clin J Med* 74:672-678, 2007.
11. Major events during the generic drug investigations. *Am Pharm* NS30:38-39, 1990.
12. Meyer MC: Drug product selection, part 2: scientific basis of bioavailability and bioequivalence testing. *Am Pharm* NS31:47-52, 1991.
13. Morrow DG, Leirer VO, Andrassy JM, et al: Medication instruction design: younger and older adult schemas for taking medications. *Hum Factors* 38:556-573, 1996.
14. National Institutes of Heath; National Heart, Lung, and Blood Institute: NHLBI study finds traditional diuretics better than newer medicines for treating hypertension. Available at: http://www.nhlbi.nih.gov/new/press/02-12-17.htm. Accessed January 22, 2010.
15. Parker RE, Martinez DR, Covington TR: Drug product selection, part 1: history and legal overview. *Am Pharm* NS31:72-79, 1991.
16. Parker RE, Martinez DR, Covington TR: Drug product selection, part 3: the Orange Book. *Am Pharm* NS31:47-56, 1991.

17. Salazar DE, Schentag JJ, Corcoran GB: Obesity as a risk factor in drug-induced organ injury, V: toxicokinetics of gentamicin in the obese overfed rat. *Drug Metab Dispos* 20:402-406, 1992.
18. Talley CR: Counseling patients about drug use. *Am J Hosp Pharm* 48:1196, 1991.
19. Turner EH, Matthews AM, Linardatos, E, et al: Selective publication of antidepressant trials and its influence on apparent efficacy. *N Engl J Med* 358:252-260, 2008.
20. U.S. Department of Health and Human Services: *Health information privacy*. Available at: http://www.hhs.gov/ocr/privacy/index.html. Accessed January 23, 2010.
21. U.S. Department of Justice, Drug Enforcement Administration, Office of Diversion Control: *Registration*. Available at: http://www.deadiversion.usdoj.gov/drugreg/index.html. Accessed January 23, 2010.
22. U.S. Food and Drug Administration: *An introduction to improved FDA prescription drug labeling*. Available at: http://www.fda.gov/Training/ForHealthProfessionals/ucm090590.htm. Accessed January 23, 2010.
23. U.S. Food and Drug Administration: *Buying prescription medicine online: a consumer safety guide*. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/ResourcesForYou/ucm080588.htm. Accessed January 23, 2010.
24. U.S. Food and Drug Administration: *CDER drug and biologic approval reports*. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/DrugandBiologicApprovalReports/default.htm. Accessed January 23, 2010.
25. U.S. Food and Drug Administration: *Dietary Supplement Health and Education Act of 1994*. Available at: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/SignificantAmendmentstotheFDCAct/ucm148003.htm. Accessed January 23, 2010.
26. U.S. Food and Drug Administration: *Federal Food and Drugs Act of 1906 (The "Wiley Act")*. Available at: http://www.fda.gov/opacom/laws/wileyact.htm. Accessed January 23, 2010.
27. U.S. Food and Drug Administration: *Federal Food, Drug, and Cosmetic Ac (FD&C Act)*. Available at: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/FederalFoodDrugandCosmeticActFDCAct/default.htm. Accessed January 23, 2010.
28. U.S. Food and Drug Administration: *Generic initiative for value and efficiency (GIVE) page*. Available at: http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/2007/ucm109001.htm. Accessed January 23, 2010.
29. U.S. Food and Drug Administration: *Importing prescription drugs*. Available at: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm170594.htm. Accessed January 23, 2010.
30. U.S. Food and Drug Administration: *Index to drug-specific information*. Available at: http://www.fda.gov/Cder/drug/DrugSafety/DrugIndex.htm. Accessed January 23, 2010.
31. U.S. Food and Drug Administration: *Prescription drug user fees act (PDUFA)*. Available at: http://www.fda.gov/oc/pdufa. Accessed January 23, 2010.
32. U.S. Food and Drug Administration: *Controlled Substances Act. Title 21—food and drugs, chapter 13: drug abuse prevention and control, subchapter 1: control and enforcement*. Available at: http://www.fda.gov/RegulatoryInformation/Legislation/ucm148726.htm. Accessed January 23, 2010.
33. U.S. Food and Drug Administration: *The Orphan Drug Act (as amended)*. Available at: http://www.fda.gov/ForIndustry/DevelopingProductsforRareDiseasesConditions/overview/ucm119477.htm. Accessed January 23, 2010.

CAPÍTULO 56

Utilização de Ervas e Suplementos Dietéticos Fitoterápicos em Odontologia

RICHARD P. COHAN E MARK BLUMENTHAL

A medicina alternativa (integrada, complementar, natural, holística) é constituída por grande variedade de tratamentos que costumam ser de natureza preventiva e, geralmente, direcionada para a pessoa como um todo e não para uma doença específica. As substâncias utilizadas nos tratamentos alternativos são, em sua maioria, derivadas de fontes naturais. Muitas destas — especialmente as plantas medicinais — têm sido utilizadas por mais de 2.000 anos e são fontes confiáveis para aproximadamente 80% da população mundial nos países em desenvolvimento. A maioria das pessoas que utiliza as modalidades de tratamentos alternativos o faz porque estão seguindo as tradições transmitidas de uma geração para outra. O que a cultura ocidental chama de *tratamentos alternativos* são, frequentemente, para muitas culturas, as únicas opções disponíveis para seus tratamentos de saúde. A maioria destes tratamentos não possui evidências científicas rigorosas de eficácia; entretanto, há um crescente grupo de pesquisa clínica documentando a atividade e a utilidade de alguns deles. Os National Institutes of Health têm designado esses tratamentos como *medicina alternativa e complementar* (*MAC*). Ao contrário, a medicina ocidental (às vezes referida como *alopática*) contém uma variedade de informações científicas, principalmente tecnologias cirúrgicas e farmacológicas, baseadas em evidências, que, embora descrita como "corrente principal", "convencional", "ortodoxa" ou "tradicional", tem sido praticada por apenas pouco mais de um século. Estes tratamentos focam quase que exclusivamente a eliminação da doença.

O termo *medicina alternativa* é utilizado neste capítulo para indicar "intervenções que não são amplamente ensinadas nas faculdades de medicina, nem costumam estar disponíveis nos hospitais".[10] Esta escolha não pretende excluir os outros termos. O termo cada vez mais popular, *medicina integrada*, pode ser preferível, porque enfatiza que estes protocolos de tratamentos muitas vezes podem ser efetivamente integrados à medicina convencional para otimizar a saúde do paciente.

Por décadas, nos Estados Unidos e em alguns países da Europa, a medicina alternativa — e a odontologia alternativa (ou holística) — foi incluída nos tratamentos "à margem" das práticas médicas (ou odontológicas) aceitas. Atualmente, existe uma tendência crescente a incorporar muitas destas formas de tratamento às principais e incluí-las nos benefícios cobertos pelos planos de seguro saúde. Os tratamentos médicos alternativos, dependendo de como eles são definidos (p. ex., se a oração é incluída como tratamento da MAC), são utilizados por aproximadamente 25% a 42% da população dos EUA.[4,10,18] Cerca de 20% utilizam produtos naturais, incluindo vitaminas, minerais, ervas e outros suplementos dietéticos. A Tabela 56-1 lista as razões pelas quais os pacientes realizam os tratamentos da MAC. As visitas aos médicos de tratamentos alternativos excedem as visitas aos médicos de tratamentos basicamente alopáticos em mais de 200 milhões por ano, e os americanos gastam cerca de US$ 30 bilhões por ano nestes serviços e mais US$ 18,8 bilhões em suplementos dietéticos; a maioria dessas despesas não é reembolsada.[10] Em resposta a esta tendência, a maioria das faculdades de medicina e algumas faculdades de odontologia, nos Estados Unidos, fornecem atualmente pelo menos cursos introdutórios em MAC.

Uma pesquisa com 46.000 assinantes da revista *Consumer Reports* concluiu que 60% dos indivíduos que utilizaram tratamentos alternativos contaram aos seus médicos o que estavam fazendo, e a maioria dos médicos aprovou (55%) ou foi indiferente (40%) a suas ações.[16] Um em cada quatro pacientes tentou tratamentos alternativos na recomendação de um médico ou enfermeiro. Outra pesquisa nacional concluiu que os indivíduos que utilizam tratamentos alternativos são mais instruídos, mas muitas vezes menos saudáveis, do que os indivíduos que não os utilizam.[3] Estes indivíduos não estão insatisfeitos com a medicina convencional, mas descobriram tratamentos alternativos "mais coerentes com seus próprios valores, suas próprias crenças e orientações filosóficas voltados para a sua saúde e vida".[3] Embora a maioria das pessoas utilize as plantas medicinais de maneira consistente com a medicina baseada em evidências, existe a preocupação de que as "informações baseadas em evidências não chegam ao consumidor" e que "os profissionais de saúde devem instruir os consumidores preventivamente".[5] Esta conclusão presume que os próprios profissionais de saúde são os primeiros a serem instruídos sobre os benefícios das plantas estabelecidos cientificamente. Os benefícios à saúde de um crescente número de tratamentos da MAC estão sendo confirmados pelas pesquisas revisadas e publicadas por especialistas. Um desses estudos constatou que os indivíduos saudáveis, que regularmente consomem um ou mais suplementos dietéticos (p. ex., vitamina C), podem ter saúde melhor, aumento da longevidade, ou ambos, em comparação com seus pares.[20] A quiroprática e a acupuntura, para certas condições agudas e crônicas, têm sido aceitas pela American Medical Association (AMA), que frequentemente é reservada na aceitação de modalidades de tratamentos novos e não convencionais. A maioria dos tratamentos da MAC não é aprovada porque a AMA considera as evidências científicas quanto à sua eficácia insuficientes ou inexistentes. A AMA não aprova a venda de suplementos dietéticos por consultórios médicos com base na preocupação de que a estocagem e a venda desses produtos de forma inadequada possam afetar o julgamento clínico dos médicos.

Embora alguns autores declarem que a medicina alternativa difere da medicina alopática em virtude de tratar o paciente como uma pessoa, em vez de tratar uma doença específica ou um conjunto de doenças, os tratamentos alternativos realmente oferecem métodos de tratamentos específicos para uma determinada doença. As modalidades de tratamentos da MAC também constituem uma forma mais autogerenciada de cuidar da saúde, especialmente porque elas costumam ser integradas às modificações nutricionais e de estilo de vida de cada um. Este capítulo focaliza os

TABELA 56-1

Razões para a Utilização dos Tratamentos de Medicina Alternativa e Complementar*

Acredita que a MAC combinada com a medicina convencional ajudaria	54,9%
Acredita que seria interessante tentar a MAC	50,1%
Acredita que a medicina convencional não ajudaria	27,7%
Profissionais de medicina convencional sugeriram a MAC	25,8%
A medicina convencional é muito cara	13,2%

Com base na Referência 4.
*Baseado na pesquisa com 31.044 adultos com 18 anos de idade ou mais da população civil não institucionalizada dos EUA.
MAC, medicina alternativa e complementar.

agentes farmacológicos naturais e terapêuticos — principalmente os remédios à base de plantas (ervas) — que constituem um dos meios alternativos ou integrativos de manutenção da saúde e tratamento das doenças.

REGULAÇÕES E CONTROLE DE QUALIDADE

O aumento dos tratamentos alternativos nos Estados Unidos foi estimulado pela aprovação da Dietary Supplement Health and Education Act (DSHEA, na sigla em inglês) de 1994. Esta lei estimulou muito a comercialização de suplementos dietéticos, incluindo vitaminas, minerais e remédios à base de plantas. Sob a DSHEA (Quadro 56-1), os fabricantes poderiam oferecer os produtos à base de plantas para a manutenção da saúde, usando os argumentos "estrutura/função", como, por exemplo, os produtos que "melhoram o sistema imunológico" e "melhoram a memória". Também permite, mas não exige, que os fabricantes listem as precauções de segurança dos produtos. O esclarecimento da DSHEA em 1998 permitiu aos fabricantes e distribuidores de produtos à base de ervas a criação de alguns argumentos adicionais, principalmente para sugerir sua utilização para alterar os eventos naturais da vida, incluindo menopausa, gravidez e envelhecimento.

Sob a DSHEA, os suplementos dietéticos, incluindo os produtos à base de ervas, são legalmente classificados como alimentos. Eles são dispensados do processo de análise normal da U.S. Food and Drug Administration (FDA, na sigla em inglês) exigido para os fármacos. Os novos fármacos necessitam de extensiva documentação de pureza, segurança e eficácia antes da aprovação da FDA ser dada. Os suplementos dietéticos não necessitam de aprovação prévia, entretanto, os argumentos dos fabricantes precisam. Mesmo assim, a FDA pode recorrer a pesquisas de terceiros para retirar do mercado os produtos considerados inseguros. A proibição da FDA de 2004 sobre a venda de *efedra* (*Ephedra sinica*, ma-huang) foi a primeira ação bem-sucedida realizada pela FDA junto à DSHEA para retirar um produto à base de ervas, potencialmente perigoso, do mercado.

A DSHEA também exige que os fabricantes sejam capazes de fundamentar, quando contestados, todos os argumentos presentes tanto na embalagem quanto no folheto informativo que acompanha o produto do suplemento dietético. Estas contestações podem vir da FDA ou de mecanismos de autorregulação, como, por exemplo, o programa financiado pela indústria da National Advertising Division da Better Business Bureau, na qual os argumentos estão sendo analisados com precisão, resultando na modificação daqueles argumentos em que faltam evidências ou, se o fabricante não cumprir, do encaminhamento para a Federal Trade Commission para possíveis ações. A DSHEA também autorizou a FDA promover o estabelecimento das Good Manufacturing Practices (GMP) para os suplementos dietéticos. A norma final da FDA sobre as atuais boas práticas de fabricação para os suplementos dietéticos foi publicada em junho de 2007, e as companhias são obrigadas a cumprir todas as disposições em 1, 2, ou 3 anos, dependendo se as empresas são de grande, médio ou pequeno porte. O teste padrão continua sendo o principal desafio, no entanto, para as indústrias de suplementos dietéticos e à base de ervas, e para a indústria de laboratório analítico.

Como a credibilidade é um importante fator que vem crescendo com os consumidores, algumas companhias de fabricantes

QUADRO 56-1

Componentes Importantes da Dietary Supplement Health and Education Act

Definição de Suplemento Dietético
1. Um produto (exceto o tabaco) que
   a. Contém uma ou mais vitaminas, minerais, ervas, aminoácidos
   b. É formulado em cápsulas, comprimidos, líquidos, pós, géis
   c. Não é um alimento convencional ou o único item de uma refeição ou dieta
   d. É rotulado como um suplemento dietético

Segurança dos Suplementos Dietéticos
1. A FDA teve o ônus da prova de que o suplemento é perigoso ou constitui um risco para a saúde pública
2. Os novos componentes dietéticos introduzidos no mercado após 15 de outubro de 1994 devem ter os dados de segurança submetidos a FDA para a aceitação no mercado

Argumentos do Suplemento e Rótulo
1. Os fabricantes podem criar argumentos com o conteúdo de nutrientes e os argumentos sobre de como o suplemento dietético afeta a estrutura ou a função do corpo
2. Os fabricantes devem ter evidências/pesquisas razoáveis para sustentar os argumentos, mas normalmente não é necessário divulgá-las
3. A FDA teve o ônus da prova de que os argumentos são comprovadamente inadequados

Declaração de Suporte Nutricional (no Rótulo ou na Propaganda)
1. Permitida se beneficiar uma clássica deficiência de nutriente que é alegada
2. Permitida se a função do suplemento é afetar uma estrutura ou função do corpo
3. Pode incluir os mecanismos de ação documentados
4. Pode descrever o bem-estar geral de consumir os ingredientes
5. Deve exibir de forma proeminente uma ressalva de que os demonstrativos não foram avaliados pela FDA e que o produto não se destina a tratar, minimizar, curar ou prevenir uma doença

Componente Suplementar no Rótulo e Informação Nutricional
1. Deve incluir o seguinte (ou seria considerado falsificado e removido)
   a. O nome mais aceito de cada componente
   b. A quantidade de cada componente
   c. O peso total dos componentes
   d. A(s) parte(s) da planta das quais cada componente foi extraído
   e. O termo *suplemento dietético*

Adaptado de Israelsen LD: Summary of the Dietaty Supplement Health and Education Act of 1994. Quarterly review of natural medicine, Seattle, WA, Spring 1995, Natural Product Research Consultants.

de produtos naturais, ávidas em ganhar e manter a confiança do público, estabeleceram, voluntariamente, GMP relativamente rigorosas antes da norma final da mesma ser publicada pela FDA para os suplementos dietéticos. As indústrias de produtos à base de plantas são representadas pela American Herbal Products Association, a primeira organização que trabalha exclusivamente com fabricantes de produtos fitoterápicos para aumentar a sua qualidade e credibilidade. Várias outras associações comerciais também trabalham com fabricantes de fitoterápicos (p. ex., a Council for Responsible Nutrition, a Natural Products Association e a United Natural Products Alliance). Estas organizações trabalham com as suas respectivas indústrias e com a FDA para ajudar a promover o padrão de qualidade de fabricação para os suplementos fitoterápicos e outros suplementos dietéticos nos casos em que a qualidade tenha estado ausente.

Para os profissionais e o público leigo, o ConsumerLab publica os resultados de testes aleatórios de produtos da MAC em sua página da *internet* (www.consumerlab.com). Os produtos aprovados pelo ConsumerLab são qualificados a receber o seu selo de aprovação "CL" se o fabricante desejar pagar por este privilégio. Atualmente, quase 7% destes produtos aprovados apresentam este selo, e é esperado que a quantidade destes produtos aumente. A United States Pharmacopeia também está administrando as GMP, realizando auditorias de qualidade do produto e está oferecendo um selo no seu Dietary Supplement Verification Program. Outro grupo sem fins lucrativos, a NSF International (maior certificadora do mundo da pureza de água potável e filtros de água), também tem um programa para acompanhar a adesão dos produtores de suplementos às GMP e a identidade e qualidade do produto.

Além da crescente tendência dentro da indústria em melhorar o controle de qualidade, têm sido realizados esforços para documentar a eficácia dos produtos naturais para a prevenção e o tratamento de doenças. Os pesquisadores dos EUA enfrentam desafios especiais com relação a plantas medicinais e outros produtos naturais. Grande parte das evidências científicas existentes está descrita em idiomas diferentes do inglês. Os problemas de pureza, padronização e controle de qualidade do produto que têm dificultado este setor são potenciais fatores de confusão na pesquisa nos Estados Unidos.

Os argumentos dos suplementos à base de plantas permitidos, segundo a DSHEA, ocasionalmente se baseiam em dados científicos limitados e que podem não conter informações detalhadas referentes aos tipos e às concentrações do princípio ativo conhecido utilizado nas preparações.[31] Apesar disso, estão aumentando as informações confiáveis para certos remédios à base de plantas. O extrato de *Ginkgo biloba* tem efeitos antiplaquetários e pode ter propriedades antioxidantes; entretanto, os seus benefícios sugeridos no tratamento de demência e depressão ainda não foram demonstrados de forma confiável.[6] A palmeira anã (*Serenoa repens*) foi documentada como podendo diminuir os sintomas associados à hiperplasia prostática benigna.[7,12,30]

Em países industrializados, a German Commission E tem sido reconhecida como o principal modelo regulador com relação às ações terapêuticas de ervas. A German Commission E publicou 380 monografias, entre 1983 e 1995, com base em extensas pesquisas. Seu trabalho tem promovido a padronização, o aumento da qualidade de fabricação e a aceitação do produto, e a prescrição de plantas medicinais (fitoterápicos) pelos médicos na Alemanha, embora o trabalho da Comissão tenha, atualmente, um desempenho muito maior do que de consultoria para o governo alemão,[7] como o papel de avaliação e aprovação das plantas medicinais que estão sendo conduzidas agora em base pan-europeia pela European Medicines Evaluating Agency. Nos Estados Unidos, o National Center for Complementary and Alternative Medicine (CNMAC, uma divisão do National Institutes of Health) está encarregado de desenvolver informações científicas baseadas em evidências sobre todo tipo de tratamentos alternativos, incluindo a utilização de suplementos à base de plantas, por meio do financiamento de uma grande bateria de ensaios clínicos aleatórios e pesquisa básica em mais de 12 centros de pesquisa que documentam os mecanismos de ação destas complexas substâncias naturais.

TIPOS DE SUPLEMENTOS DIETÉTICOS FITOTERÁPICOS E PRODUTOS BOTÂNICOS RELACIONADOS

Os produtos naturais de plantas são comercializados em formas inalteradas como, por exemplo, folhas inteiras, cascas de árvores, bagas ou raízes; na forma de pó, cápsulas e comprimidos; como chás medicinais; e em vários extratos e outros derivados. O registro da utilização de preparações naturais com finalidades farmacológicas data de, pelo menos, 2735 a.C., quando um imperador chinês recomendou a utilização de *efedra* (*Ephedra sinica*, que contém efedrina, além de pelo menos cinco outros agentes simpatomiméticos) para uma doença respiratória. Aproximadamente 25% a 30% das medicações prescritas, geralmente usadas hoje para tratar doenças, são derivadas de fontes naturais. Os exemplos incluem a digoxina da planta *dedaleira* (*Digitalis purpurea* e *Digitalis lanata*, usadas para tratar a insuficiência cardíaca congestiva) e a quinidina da planta *cinchona* (espécies de *Cinchona*, utilizadas como fármaco antiarrítmico). A Tabela 56-2 resume alguns remédios fitoterápicos comuns; suas possíveis utilizações e indicações; e seus potenciais riscos, incluindo as potenciais interações medicamentosas adversas.

A maioria dos produtos terapêuticos utilizados como tratamentos alternativos é o material da erva natural ou os extratos dessa erva. Os extratos aquosos incluem as infusões (chás) e as decocções, enquanto os extratos alcoólicos geralmente são comercializados como soluções ou outras formas de extratos. Um número crescente de produtos são combinações de ervas ou misturas de ervas e, assim, também chamados nutracêuticos. Os *nutracêuticos* são compostos nutricionais — geralmente extratos de alimentos ou seus derivados (p. ex., o carotenoide licopeno derivado do tomate) — apregoados para a utilização em um caminho terapêutico para tratar ou prevenir problemas ou doenças específicas. Também existe uma crescente tendência para a incorporação dos derivados fitoterápicos nos produtos convencionais que vão desde águas a xampus e cremes dentais vitaminados (os quais têm confiado por muito tempo nos óleos essenciais de plantas medicinais, como a hortelã, para aromatizar). Um problema em potencial é a adulteração clandestina de produtos fitoterápicos importados com a inclusão de fármacos convencionais. Alguns produtos foram identificados, incluindo os chamados suplementos fitoterápicos promovidos para a disfunção erétil que estão à venda, que contêm ingredientes de compostos farmacêuticos. Estes produtos não são representativos da maioria dos suplementos dietéticos fitoterápicos vendidos por fabricantes respeitáveis nos Estados Unidos e, geralmente, são atribuídos a fontes estrangeiras (muitas das vezes, asiática).

Os tratamentos alternativos, especialmente à base de ervas das quais agentes farmacológicos e terapêuticos são derivados, podem ser direcionados para o tratamento de doenças específicas, embora o vigentel sistema de regulação sujeito à DSHEA não permita tais afirmações para os suplementos dietéticos. Atualmente, existe algum consenso com relação a doenças específicas para as quais determinada preparação é mais apropriada. Ao mesmo tempo, existe uma grande variedade de profissionais alternativos, e muitas preparações naturais possuem múltiplos usos; assim, quando um paciente assinala a utilização de um determinado produto fitoterápico, a doença ou a condição a ser tratada nem sempre pode ser prevista.

Como mencionado anteriormente, um aspecto importante do tratamento alternativo é a manutenção da saúde. A tendência de autoajuda incentiva a utilização de várias preparações alternativas, consideradas pelo público mais seguras do que os fármacos controlados, pois são naturais e, geralmente, menos concentradas que os fármacos convencionais. Esta hipótese é, muitas vezes, correta, mas algumas preparações correlatas (incluindo o produto adulterado mencionado anteriormente) podem ser tão ou mais prejudiciais que os fármacos controlados, e a utilização indevida (especialmente combinando o produto alternativo e o fármaco similar) pode levar a efeitos adversos.

TABELA **56-2**

Perfis Farmacológicos de Produtos Fitoterápicos Comuns

PRODUTO FITOTERÁPICO*	USOS/EFEITOS	PRECAUÇÕES/EFEITOS ADVERSOS	INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Alho — *Allium sativum; allium*, stinking rose, garlic	Usado como auxiliar digestivo e para tratar hipertensão e como antibiótico tópico de amplo espectro. Pode diminuir o colesterol LDL e os triglicerídeos e aumentar o colesterol HDL	Possíveis sangramentos em função da inibição da agregação plaquetária e dos efeitos antitrombóticos. Possíveis reações alérgicas. A ingestão de doses elevadas pode causar a sensação de queimação na boca e na garganta. Riscos teóricos de aumentar as reações autoimunes e a rejeição de órgãos transplantados	Possível aumento de sangramentos com a utilização simultânea de fármacos antiplaquetários e anticoagulantes. Possível aumento da hipoglicemia em pacientes que usam insulina
Aloe vera — Aloe vera (e espécies relacionadas); aloe, zanzibar	Anestésico tópico (gel). Alivia lesões e queimaduras; acelera a cicatrização. A forma de látex é laxante	Uso tópico na pele ferida pode provocar a sensação de queimação. A ingestão de derivados do látex provoca forte evacuação por causa da irritação do intestino grosso; pode provocar cólicas GI e malformação congênita	O efeito laxativo da forma de látex frequentemente acelera a passagem de medicações orais, inibindo a sua absorção, e pode potencializar o tratamento anticoagulante por reduzir a absorção intestinal de vitamina K
Arroz fermentado pela levedura vermelha — *Monascus purpureus*; ZhiTai, red yeast rice	Anti-hipercolesterolêmico. Bloqueia a síntese de colesterol e diminui o colesterol plasmático total, o LDL colesterol e os triglicerídeos	Raramente provoca alterações hepáticas e sobre a musculatura esquelética. Reações alérgicas em indivíduos sensíveis a fermento ou arroz	Os inibidores de CYP3A4 (p. ex., eritromicina, cetoconazol) potencializam a toxicidade hepática e sobre a musculatura esquelética. O risco também é aumentado com a coadministração de outros fármacos redutores de lipídeos (estatinas, fibratos, gemfibrozil, niacina). Os efeitos dos anticoagulantes orais são potencializados
Astrágalo — *Astragalus membranaceus*; milk vetch, huang chi	Adaptogênico e imunoestimulante. Acelera o metabolismo	Sujeito à degradação bacteriana, quando usado como componente da prótese adesiva. Mutagênico pelo teste de Ames	Pode diminuir a eficácia dos imunossupressores
Cáscara sagrada — *Rhamnus purshiana*; buckthorn, sacred bark	Laxante/purgante	Perde-se K^+, causando fraqueza e deficiência na coagulação	A hipocalemia induzida pelo efeito laxante pode potenciar ou aumentar a toxicidade de relaxantes musculares, antiarrítmicos, glicosídeos cardíacos e diuréticos depletores de K^+
Cava-cava — *Piper methysticum*; kava-kava	Ansiolítico, sedativo-hipnótico. Usada para tratar ansiedade, insônia e tensão muscular	A ação de anestésico local provoca falta de sensação temporária da boca. Raramente, pode provocar hepatotoxicidade com insuficiência hepática. Doses elevadas podem provocar embriaguez, com falta de coordenação, ataxia e sonolência. A utilização a longo prazo pode provocar erupções escamosas reversíveis na pele	Somatória dos efeitos com benzodiazepínicos e outros inibidores do SNC. As doses elevadas podem aumentar as reações distônicas com antipsicóticos e levodopa
Dong quai — *Angelica sinensis*; Angélica chinesa	Controla a dor de lesões, artrite; melhora a circulação, trata reações alérgicas. Principal remédio feminino na medicina chinesa para superar a fadiga e tratamento ginecológico/ sintomas da menopausa	Doses excessivas podem provocar hipotensão e interferir com a atividade plaquetária	Aumenta os efeitos hipotensivos com anti-hipertensivos e opioides. Potencia os fármacos antiplaquetários e anticoagulantes
Equinácea — *Echinacea purpúrea* (e espécies relacionadas); flor-de-cone-roxo	Imunomodulador. Aumenta a imunidade e trata sintomas de infecções no trato respiratório superior	Possíveis reações alérgicas em indivíduos com alergia a ragweed (ambrosia) ou alergias relacionadas. Potencial agravamento de doença autoimune (p. ex., lúpus) e doenças progressivas (HIV, tuberculose)	A atividade anti-inflamatória da erva pode ser inibida pelo fenobarbital e por outros indutores de enzima microssomal. Potenciais interações adversas com os imunossupressores (p. ex., corticosteroides, ciclosporina)

Erva-de-são-joão — *Hypericum perforatum*; Klamath weed	Trata a depressão leve à moderada e a ansiedade. Anti-inflamatório nos tratos GI e respiratório; alivia as cólicas menstruais. Antiviral em doses elevadas contra o envelopamento de vírus *in vitro*. Uso tópico como um antibacteriano e anti- inflamatório analgésico para pequenas lesões e infecções	Fotossensibilidade em raros casos, como com doses elevadas, tratamento prolongado e exposição excessiva ao sol. Induz CYP3A4, CYP1A2 e várias enzimas CYP2 no fígado e no trato GI. Pode causar sonolência	Aumenta as reações fototóxicas/fotoalérgicas com tetraciclinas, sulfonamidas e inibidores da bomba de prótons. Somatória dos efeitos com benzodiazepínicos, opioides e outros inibidores do SNC. Possíveis crises serotoninérgicas com meperidina, inibidores da MAO e outros antidepressivos. Diminui as concentrações plasmáticas de inibidores de protease, ciclosporina, digoxina e varfarina
Gengibre — *Zingiber officinale*; black ginger, zingiberis rhizome	Antibiótico, antioxidante, anti-inflamatório e antiemético. Usado principalmente para profilaxia de cinetose e para tratar alterações digestivas, náuseas e vômitos (por meio da ação local nos receptores do estômago)	Possíveis sangramentos em função da inibição da agregação plaquetária	Possível aumento de sangramentos com a utilização simultânea de fármacos antiplaquetários e anticoagulantes
Ginkgo — *Ginkgo biloba*; árvore de samambaia	O extrato da folha é usado para melhorar a circulação cerebral e periférica, para aumentar a concentração, a memória e a audição; melhora da demência; e alívio de doença vascular periférica	Possíveis sangramentos em função de inibição da agregação plaquetária. Leve transtorno GI e dor de cabeça, náuseas e vômitos ocasionais	Possível aumento de sangramentos com a utilização simultânea de fármacos antiplaquetários e anticoagulantes
Ginseng asiático — *Panax ginseng*; ginseng chinês	Adaptogênico e imunomodulador. Combate a fadiga; melhora a concentração e o desempenho; aumenta a cicatrização; geralmente aumenta a capacidade de tolerar o estresse e a capacidade de restabelecimento. Principal adaptogênico masculino na medicina chinesa	Inibe os coágulos sanguíneos por seus efeitos na adesão plaquetária e na coagulação sanguínea. Pode reduzir as concentrações de glicose sanguínea. Uma "síndrome de abuso do ginseng", com diarreia, hipertensão e nervosismo, foi descrita, e pode estar associada à ingestão concomitante de cafeína e altas doses de preparações de "ginseng" desconhecidas	Pode aumentar o efeito dos fármacos hipoglicêmicos, mas estimula a resistência aos diuréticos quando combinado com os diuréticos de alça. Pode potencializar dores de cabeça, tremores e manias com os inibidores da MAO e aumenta as respostas à cafeína. Pode potencializar sangramentos com agentes antiplaquetários e anticoagulantes (mas pode diminuir o efeito da varfarina)
Hidraste — *Hydrastis canadensis*, raiz-amarela, raiz-laranja, Indian turmeric, goldenseal	Anti-inflamatório e antimicrobiano de amplo espectro. Trata infecções digestivas e respiratórias; estimula a cicatrização	A planta fresca ou doses elevadas podem causar irritação da mucosa oral e dores GI	Nada registrado
Mirtilo — *Vaccinium myrtillus*; huckleberry, uva-do-monte europeia	Anti-inflamatório leve de membranas mucosas. Retarda catarata, retinopatia diabética; as folhas são usadas como chá para tratar diarreia	Efeitos antiplaquetários leves. Pode causar diarreia em alguns indivíduos e deve ser interrompido se ela persistir por mais de três dias. A folha de mirtilo é tóxica e pode provocar hipoglicemia	Potencializa os fármacos antiplaquetários e anticoagulantes. Os efeitos podem ser inibidos pelo fenobarbital. A folha pode aumentar o efeito dos fármacos hipoglicêmicos
Palmeira anã — *Serenoa repens*, sabal, saw palmetto	Trata a hipertrofia prostática benigna. Pode inibir a di-hidrotestosterona; pode ter efeitos antiestrogênicos	Pode, ocasionalmente, provocar distúrbios GI	Possível intereção com os esteroides sexuais
Tanaceto — *Tanacetum parthenium*, feverfew	Anti-inflamatório antipirético. Usado para profilaxia de enxaqueca e para tratar artrite, desconforto pré-menstrual e menstrual, e febres	Mastigar folhas frescas ou sementes pode provocar irritação na boca (inchaço, úlceras), disgeusia, náuseas, vômitos, insônia e diarreia. A interrupção pode provocar a síndrome de pós-tanaceto com nervosismo, dores de cabeça tensionais, insônia e desconforto nas articulações. Pode causar aborto durante a gestação e interfere com a agregação plaquetária	Possível aumento de sangramentos com a utilização simultânea de fármacos antiplaquetários e anticoagulantes
Valeriana — *Valeriana officinalis*	Sedativo hipnótico. Usada para reduzir a ansiedade, aliviar a atividade motora e os espasmos musculares, e estimular o sono	Sonolência	Somatório dos efeitos com benzodiazepinas, sedativos-hipnóticos e outros inibidores do SNC

*Listados na ordem do principal **nome popular**, *nome científico* e outros nomes populares. Algumas das utilidades descritas nesta tabela não foram validadas por estudos clínicos bem controlados; da mesma forma, muitos dos efeitos adversos e das interações medicamentosas listados são especulativos ou de interesse potencial, mas não foram provados para serem clinicamente significativos.
SNC, sistema nervoso central; *GI*, gastrointestinal; *HDL*, lipoproteína de alta densidade; *HIV*, vírus da imunodeficiência humana; *LDL*, lipoproteína de baixa densidade; *MAO*, monoamino-oxidase.

ASSISTÊNCIA MÉDICA INTEGRADA E ODONTOLOGIA

Avaliação do Paciente

Com todos os pacientes odontológicos é essencial ter o histórico completo de saúde. Vários sinais e sintomas de doenças específicas podem ser revelados e diagnosticados e podem influenciar o tratamento odontológico. Uma importante parte do histórico de saúde é solicitar a medicação utilizada pelo paciente. Todas as formas do histórico de saúde deveriam incluir especificamente questões relacionadas com a utilização de agentes terapêuticos alternativos ou naturais pelo paciente. Embora alguns pacientes forneçam esta informação voluntariamente, sob a questão "medicação", geralmente perguntada nos questionários sobre a saúde, outros pacientes não o fazem por várias razões. Uma delas é que eles podem não acreditar ou não entender que os seus produtos de tratamento alternativo são considerados medicações. Também podem não se sentir confortáveis em contar a um prestador do sistema de saúde convencional que eles estão fazendo uso de tratamentos alternativos, por medo de reprovação. Por outro lado, existe a possibilidade muito grande de que eles forneceriam a informação se ela fosse solicitada especificamente, como, por exemplo, por meio de uma questão pedindo ao paciente para relacionar os "remédios naturais" de que fazem uso.

Se um paciente odontológico está fazendo uso de algum produto alternativo, o dentista deve perguntar sobre a sua identificação e doses, e se o produto está sendo utilizado preventivamente ou para tratar problemas específicos. Vários produtos naturais podem, potencialmente, influenciar o tratamento odontológico, mas, geralmente, a dose é razoavelmente baixa e o paciente é saudável o bastante para o procedimento odontológico, que é adequadamente pequeno para que as interações específicas, entre a medicina alternativa e estes procedimentos, não ocorram. Ainda assim, é importante estar ciente das possíveis interações e, se necessário, adquirir informações confiáveis para informar ao paciente que uma consulta com um prestador do sistema de saúde é necessária para determinar se modificações na utilização do tratamento alternativo do paciente é apropriada durante a prescrição do tratamento farmacológico. Outro aspecto de alcance do histórico de saúde preciso sobre a medicina alternativa é que o produto e as razões do paciente para utilizá-los forneçam informações referentes à saúde geral do paciente. Se um paciente está tomando coenzima Q10 (CoQ10), temos a oportunidade para fazer perguntas a respeito da saúde geral do paciente e se os sinais ou sintomas sugestivos de problemas cardíacos ou outros problemas foram referidos.

Modificações do Tratamento Odontológico

Às vezes, a utilização da medicina alternativa pelo paciente odontológico exige a modificação do planejamento do tratamento. Muitas vezes, antes dos procedimentos cirúrgicos, a modificação envolve a interrupção dos remédios fitoterápicos que inibem a hemostasia. Como listados nas Tabelas 56-2 e 56-3, diversos produtos alternativos podem, potencialmente, exercer atividade antiplaquetária e anticoagulante, mas os principais entre eles são o alho e o gengibre. O médico deve estar ciente de que a forma de alimento do fitoterápico pode ser tão potente quanto o suplemento. O sangramento pode representar um problema significativo após grandes cirurgias oral e maxilofacial e ser um transtorno durante a realização de pequenos procedimentos cirúrgicos.[2] Os hospitais e os cirurgiões têm solicitado cada vez mais que os pacientes parem de usar produtos fitoterápicos específicos por duas semanas antes da cirurgia. Embora esta política seja certamente excessiva na maioria dos casos, a grande falta de conhecimento com relação à identidade, concentração e farmacocinética dos princípios ativos da maioria dos produtos fitoterápicos, sugere que a política restritiva é justificada pelos riscos e benefícios envolvidos. Uma segunda consideração, com relação a estas plantas medicinais, é a possibilidade de hemorragia pós-operatória, se o dentista prescrever um fármaco anti-inflamatório não esteroide para o alívio da dor pós-cirúrgica (Tabela 56-3). Existe potencial de risco adicional de ocorrerência de hemorragia se um fármaco anti-inflamatório não esteroide, especialmente a aspirina, for administrado para um paciente que ingere alho ou ginkgo suplementar.[11] A utilização de acetaminofeno, opioides ou do celecoxibe, um analgésico seletivo da ciclooxigenase-2, pode prevenir esta potencial interação medicamentosa.

A hipotensão ortostática pode ser mais frequente em pacientes que fazem uso de produtos fitoterápicos capazes de diminuir a pressão arterial. Tais produtos incluem astrágalo, dong quai e sálvia. Os pacientes que fazem uso destes remédios — especialmente os idosos, os com doença cardiovascular e os que estão em jejum para a sedação ou anestesia — devem ser monitorados para evitar a hipotensão. Além disso, as mudanças na posição do corpo (como na passagem da posição supina para a posição em pé) devem ser feitas lentamente e com observação cuidadosa do paciente.

Vários agentes fitoterápicos, incluindo cava-cava e valeriana, podem causar sedação.[22] Sua combinação com doses padrões de ansiolíticos e sedativos hipnóticos controlados pode resultar em grave depressão do sistema nervoso central. Ao contrário, a utilização a longo prazo destes agentes pode diminuir a responsividade aos benzodiazepínicos e fármacos relacionados. A meperidina e o tramadol, provavelmente, devem ser evitados em pacientes que tomam a erva-de-são-joão por causa do potencial compartilhado destes agentes em aumentar a atividade da 5-hidroxitriptamina no encéfalo, possivelmente resultando na síndrome serotoninérgica de inquietação, hiperatividade motora e coma.

A erva-de-são-joão pode interagir com diversas vias de medicamentos em razão de sua capacidade para estimular a atividade de enzima microssomal.[15,17] Embora o aumento do metabolismo dos fármacos seja um problema menor em odontologia do que é na medicina, o aumento do metabolismo de primeira passagem do triazolam e dos benzodiazepínicos pode diminuir a eficácia destes, quando administrados por via oral. Ao contrário, o alho fresco pode inibir significativamente o efeito de primeira passagem, resultando em efeitos exagerados do triazolam.[13]

Tratamentos Fitoterápicos para Condições Odontológicas

Uma importante área de interesse para os dentistas, higienistas e pacientes é a utilização de remédios alternativos para controlar problemas odontológicos. Os agentes listados na Tabela 56-2, que apresentam ações antimicrobianas, imunoestimulantes e anti-inflamatória, podem ser utilizados sistemicamente para várias condições odontológicas. Além disso, há uma grande variedade de produtos naturais e fitoterápicos formulados para uso orais tópico, incluindo os vários agentes para bochechos bucais, os cremes dentais e as soluções irrigantes. Os produtos odontológicos fitoterápicos, geralmente, incluem os agentes que podem ser classificados como adstringentes, antimicrobianos, anti-inflamatórios, imunoestimulantes, que aumentam a circulação, cicatrizam tecidos e acalmam, e são salutares para o hálito. Alguns destes agentes naturais estão assinalados na Tabela 56-4.

Por causa da importância dos efeitos antiplaca/antigengivite na saúde gengival e em razão das evidências que sugerem eficiência antimicrobiana, diversos produtos naturais são, atualmente, comercializados para estes usos. A maioria destes produtos contém óleos essenciais e outros derivados de plantas medicinais. Os óleos essenciais destilados de plantas têm sido usados por séculos como antimicrobianos. Especificamente, o eugenol, o timol, o carvacrol e o óleo de cravo-da-Índia têm histórico de 200 anos de uso em produtos odontológicos. Os óleos essenciais são extraídos de glândulas, bolsas e pelos glandulares de plantas aromáticas. São conhecidos por penetrarem a mucosa oral entre as células e através dos lipídeos e ductos salivares, permitindo maior aderência e efeito mais duradouro.[25]

Poucos dos agentes de bochecho bucais naturais antigengivite/antiplaca, atualmente disponíveis, foram avaliados cientificamente. Como mencionado anteriormente, a qualidade dos extratos fitoterápicos pode variar grandemente de um produto para o outro. Além disso, os fabricantes podem usar grande variedade de processos para sua extração,[28] o que produz variabilidade entre os produtos que são formulados com os mesmos ingredientes e para finalidades semelhantes. Apesar disso, alguns produtos fitoterápicos contêm substâncias antimicrobianas semelhantes em eficácia à clorexidina (o "padrão-ouro" de tratamento da manutenção pe-

TABELA **56-3**

Potencial Fitoterápico e outras Interações Medicamentosas de Suplementos Dietéticos em Odontologia*

FÁRMACO ODONTOLÓGICO	PRODUTO FITOTERÁPICO/ NUTRACÊUTICO	EFEITO	RECOMENDAÇÃO
AINE	Açafrão-da-Índia, alcaçuz, alho, bromélia, castanha-da-índia, chá verde, cinza espinhosa chinesa, coléus, cordiceps, gengibre, ginkgo, ginseng, guggal, mirtilo, óleos de peixe, prímula da noite, proboscídea, reishi, S-adenosilmetionina, semente de uva, tanaceto, trevo vermelho, unha-de-gato, vitamina E	Efeitos anti-hemostáticos (principalmente ações antiplaquetárias) podem resultar em aumento de sangramento após os procedimentos cirúrgicos para os quais os AINE são prescritos	Evitar aspirina; o uso cauteloso de outros AINE após os procedimentos provavelmente provoca hemorragia pós-operatória.
	Alcaçuz desglicirrizado	Pode reduzir ou prevenir o sangramento GI	Dissolver o alcaçuz desglicirrizado via sublingual 20-30 min antes de consumir o AINE †
Meperidina, tramadol	5-hidroxitriptofano, erva-de-são-joão, L-triptofano, S-adenosilmetionina.	Preocupação teórica de síndrome da serotonina	Evitar o uso combinado
Benzodiazepinas, barbitúricos, opioides, outros inibidores do SNC	Cava-cava, erva-de-são-joão, melatonina, valeriana,alho, astrágalo, coléus, dong quai, espinheiro, salsa, sálvia	Aumenta a depressão do SNC. Mais provavelmente hipotensão postural	Evitar o uso combinado Proteger o paciente contra a hipotensão postural: mudar a posição lentamente; evitar a desidratação
Penicilina VK	Goma guar	Inibição da absorção da penicilina	Evitar a administração simultânea
Sulfametoxazol-trimetoprima	Ácido p-aminobenzoico	Inibição competitiva do efeito antimicrobiano	Evitar a combinação
Sulfametoxazol trimetoprima, tetraciclinas	Dong quai (espécies relacionadas), erva-de-são-joão	Mais provavelmente reações fototóxicas/fotoalérgicas	Evitar a combinação
Tetraciclinas	Cálcio, ferro, magnésio, sais de zinco	Diminui a absorção da tetraciclina	Evitar a administração simultânea
Antibióticos	Suplementos pró-bióticos‡	Possível diminuição dos efeitos GI adversos	Administrar o pró-biótico 20-30 min antes ou 2-3 h depois do antibiótico

*Muitas das interações registradas nesta tabela são especulativas e teóricas e não possuem evidências clínicas adequadas em humanos. Para avaliação com base em evidências de centenas de ervas e suas potenciais ou reais interações com os medicamentos farmacêuticos convencionais, ver Brinker F: *Herb contraindications and drug interactions*, ed 3, Sandy, OR, 2001, Eclectic Medical Publications. As atualizações eletrônicas com novas informações não incluídas neste livro estão disponíveis em: http://www.eclecticherb.com/emp. Acessado em 8 de janeiro de 2010.

†Algumas das interações sugeridas registradas nesta tabela são benéficas (p. ex., o efeito do alcaçuz sublingual na redução da potencial irritação gástrica provocada pela administração oral de AINE).

‡Preparações da flora intestinal normal utilizadas para ajudar a restaurar a ecologia microbiana normal alterada pelo antibiótico.

SNC, Sistema nervoso central; *GI*, gastrointestinal; *AINE*, fármacos anti-inflamatórios não esteroides.

riodontal), sem causar as manchas nos dentes que, geralmente, ocorrem com a clorexidina.

As tinturas de camomila e mirra apresentam efeito inibitório *in vitro* em certos micro-organismos anaeróbicos, em comparação com a clorexidina.[21] Os derivados de plantas, como, por exemplo, hidraste, ratânia e sálvia, também são assinalados por exercerem ações anti-inflamatórias, adstringentes e antissépticas.[27,29] Equinácea, centela e calêndula são incluídas em bochechos bucais para produzir as propriedades anti-inflamatórias e regeneradoras de tecidos. Os extratos de hidraste contêm quantidades variáveis de berberina, hidrastina, canadina e canadalina: uma ou mais delas podem ser ativas contra herpes labial, mucosite e gengivite. Estes benefícios anti-inflamatórios e antimicrobianos foram mostrados em estudos com cultura de células e em animais.[1,23]

Atualmente, no Council on Scientific Affairs da American Dental Association (ADA) existem quatro categorias de agentes terapêuticos odontológicos (fármacos antiplaca/antigengivite, agentes anticáries, agentes anti-hipersensibilidade e produtos para clareamento dental), cada um com critérios específicos para avaliar a segurança e a eficácia de os produtos odontológicos de venda liberada. Existe a possibilidade de os ingredientes naturais ou fitoterápicos serem incorporados em diversos produtos para utilização em todas estas áreas. Um exemplo é o xilitol (um agente anticáries), encontrado em cremes dentais, pastilhas de hortelã, gomas de mascar e produtos adesivos, entre outros. Outro é um produto de fitoterápicos relacionados, o Listerine, que possui o Selo de Aceitação da ADA pela sua atividade antiplaca/antigengivite. O Listerine contém os óleos essenciais mentol, timol, eucaliptol e salicilato de metila (embora esses óleos não sejam naturalmente derivados). Numerosos dentifrícios fitoterápicos com efeitos antimicrobianos são comercializados. A maioria tem efeitos contra um ou mais patógenos orais; entretanto, em um estudo, a maioria não mostrou atividade antimicrobiana consistente contra todos os quatro micro-organismos orais testados: *Streptococcus mutants*, *Streptococcus sanguis*, *Actinomyces viscosus* e *Candida albicans*.[24]

Kaim e colaboradores[19] compararam, *in vitro*, as atividades antimicrobianas de Listerine, gluconato de clorexidina 0,12% e um agente para bochecho bucal (Herbal Mouth and Gum Therapy), contendo *Echinacea*, hidraste e outros ingredientes naturais. Todos os três bochehcos orais mostraram significativa atividade antimicrobiana contra os micro-organismos testados. Em um teste clínico diferente, de grupos paralelos, duplo-cego, o agente para bochecho bucal fitoterápico mostrou redução do sangramento gengival comparado com um agente bucal controle.[26]

TABELA **56-4**

Ingredientes Fitoterápicos nos Produtos para Cuidados com a Saúde Oral

INGREDIENTE FITOTERÁPICO	PRODUTOS	POSSÍVEIS USOS E EFEITOS
Alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra*)	Creme dental, gel tópico	Aromatizante, anti-herpético, usada para tratar herpes, aftas
Aloe vera (*Aloe vera*)	Bochecho bucal, creme dental, gel lubrificante, gel antisséptico	Anti-inflamatório, antisséptico, estimula a cicatrização de aftas e ferimentos
Calêndula (*Calendula officinalis*)	Bochecho bucal, creme dental.	Anti-inflamatório, estimula a cicatrização de lesões
Canela (*Cinnamomum verum* e espécies relacionadas)	Bochecho bucal, creme dental	Reabilitante do hálito
Carragena (das algas vermelhas)	Creme dental, gel dental	Estabilizador, espessante
Chá verde (*Camellia sinensis*)	Creme dental	Antiviral, cariostático, antineoplásico, usado para gengivites/periodontites; se ingerido, pode diminuir a absorção de fármacos básicos
Cinza espinhosa (*Zanthoxylum americanum*)	Bochecho bucal	Nada relatado (analgésico e estimula a cicatrização?)
Cravo-da-Índia (*Eugenia caryophyllata*)*	Bálsamo para dor de dente, bochecho bucal, creme dental, material obturador temporário	Anti-inflamatório, analgésico, antifúngico; pode provocar aumento do sangramento
Erva-cidreira (*Melissa officinalis*)	Gel antisséptico, bálsamo labial	Anti-herpético; usada para tratar herpes, dor nos nervos; pode aumentar a pressão intraocular
Erva-doce (*Pimpinella anisum*)	Bochecho bucal, creme dental	Reabilitante do hálito; pode aumentar o sangramento
Estévia (*Stevia rebaudiana*)	Gel dental, bochecho bucal	Adoçante cariostático, antimicrobiano fraco
Eucalipto (*Eucalyptus globulus*)	Bochecho bucal, creme dental	Antisséptico
Ginkgo (*Ginkgo biloba*)	Creme dental	Não há utilização relatada
Glicerina vegetal (glicerol)	Creme dental, gel antisséptico	Lubrificante, calmante, adoçante
Hamamélia (*Hamamelis virginiana*)	Bochecho bucal (extrato alcoólico)	Anti-inflamatório, adstringente, calmante (do conteúdo alcoólico), estimula a cicatrização; pode provocar irritação gástrica se ingerido acidentalmente
Hidraste (*Hydrastis* canadensis)	Bochecho bucal, creme dental, gel antisséptico, gel dental	Imunoestimulante, antibiótico, usado para herpes
Hortelã (*Mentha spicata*)†	Creme dental	Reabilitante de hálito
Hortelã-pimenta (*Mentha piperita*)‡	Bochecho bucal, gel bucal, goma de mascar, reabilitante de hálito, gel antisséptico, material obturador temporário	Antibacteriano, reabilitante do hálito, usada para gengivites/periodontites e externamente para mialgia e neuralgia; o óleo de hortelã-pimenta pode provocar sensação de queimação; possíveis espasmos linguais; parada respiratória contraindica a utilização em jovens
Mirra (*Commiphora molmol*)	Bochecho bucal, fio dental, tintura	Anti-inflamatório, anticandidíase, reabilitante de hálito, adstringente; usada para estimular a cicatrização e para gengivite
Nim (*Azadirachta indica*)	Creme dental	Antimicrobiano, abrasivo suave, inibidor da placa
Óleo de árvore-do-chá (*Melaleuca alternifólia*)	Bochecho bucal, reabilitante de hálito, antisséptico (em tabletes, palitos de dente)	Antibacteriano, antifúngico, antiviral; pode provocar irritação em indivíduos sensíveis
Própolis (bálsamo de própolis)	Creme dental, fio dental, em gel de lisina	Analgésico, antibacteriano, antifúngico, anti-inflamatório leve, estimula a cicatrização
Salvadora (*Salvadora persica*)	Creme dental, escova de dente natural	Abrasivo suave, antibacteriano, hemostático, reabilitante de hálito
Sanguinária (*Sanguinaria canadensis*)	Bochecho bucal, creme dental	Inibe as bactérias orais, usada para gengivites/periodontites; pode provocar leucoplaquia
Tomilho (*Thymus vulgaris*)	Bochecho bucal	Antisséptico, reabilitante do hálito
Xilitol (da casca da árvore bétula)	Creme dental, goma de mascar	Adoçante cariostático§

*Derivados utilizados em odontologia: eugenol, óleo de cravo-da-Índia.
†Derivados utilizados em odontologia: mentol, óleo de hortelã-pimenta.
‡Derivados utilizados em odontologia: óleo de hortelã.
§A bactéria não pode metabolizar o xilitol, o qual é convertido em glicose no fígado.

Para os pacientes que preferem os remédios naturais, os produtos, como este para bochecho bucal, podem oferecer benefícios motivacionais, psicológicos e de cuidado próprio, juntamente com alguma eficácia específica antiplaca/antigengivite.

O potencial para as interações entre os suplementos fitoterápicos e os medicamentos convencionais usados em odontologia têm sido preocupação crescente entre os profissionais à medida que mais consumidores usam produtos fitoterápicos, juntamente com as medicações convencionais. Uma pesquisa da revista *Prevention* constatou que os consumidores adultos utilizam suplementos fitoterápicos com fármacos controlados (31%) e com fármacos de venda livre (48%), sugerindo potencial aumento para as interações fármaco-fitoterápicas (IFF).[18] Embora exista crescimento evidente na utilização dos produtos fitoterápicos com as medicações convencionais, não existe aumento significativo nas informações das IFF adversas associadas ao crescimento da utilização das ervas. Várias das informações mais recentes publicadas confirmam esta falta de IFF adversas.

TABELA **56-5**

Fontes de Informação com Base na Web sobre as Ervas Medicinais e os Suplementos Dietéticos Fitoterápicos

SITE DA INTERNET (ORGANIZAÇÃO)	COMENTÁRIOS
www.consumerlab.com (ConsumerLab)	Avaliações gratuitas da qualidade dos produtos fitoterápicos e neutracêuticos. A assinatura inclui o acesso à *Natural Products Encyclopedia*
www.factsandcomparisons.com (Facts and Comparisons)	Acesso para a assinatura de *Review of Natural Products* e *Drug Interaction Facts: Herbal Supplements and Food* e para a compra de versões impressas
www.herbalgram.org (American Botanical Council)	Sociedade de acesso para várias fontes de informação, incluindo *HerbClip*, um serviço de resumos quinzenal; *Herbalgram*, um jornal bimensal; *HerbMedPro*, um banco de dados fitoterápicos com base em evidências; e as monografias da German Commission E
www.herbmed.org (Alternative Medicine Foundation)	Acesso para a assinatura de *HerbMedPro* e livre acesso a *Herbmed* (75 produtos fitoterápicos) e *Resource Guides* sobre modalidades de medicina alternativa, incluindo a medicina fitoterápica
www.naturaldatabase.com (Therapeutic Research Center)	Acesso para a assinatura de *Natural Medicines Comprehensive Database* e para acessar a compra de versões impressas e para computadores portáteis
www.naturalstandard.com (Natural Standard)	Acesso livre e expandido a assinatura do banco de dados *Natural Standard*, que fornece informações com base em evidências sobre os tratamentos alternativos, incluindo os suplementos fitoterápicos
www.nccam.nih.gov (National Center for Complementary and Alternative Medicine)	Informação geral sobre medicina complementar e alternativa, listando alertas e recomendações e os resultados de pesquisas

Em uma informação de 2007, os pesquisadores concluíram que muitas potenciais IFF adversas foram detectadas e algumas interações adversas leves foram observadas, principalmente em diabéticos que tomam *nopal* (cacto figo-da-Índia, espécies de *Opuntia*) com fármacos hipoglicêmicos orais. Uma triagem para a utilização de medicina fitoterápica em 804 pacientes não revelou nenhuma interação adversa séria com as medicações controladas.[8] Um estudo canadense com 7.652 indivíduos idosos cognitivamente ativos, encontrou somente 1,3% utilizando combinações de fármacos controlados e produtos fitoterápicos que são consideradas potencialmente perigosas. Neste estudo, a baixa incidência de interações potencialmente perigosas foi creditada pelos pesquisadores à maior conscientização dos potenciais de riscos entre os consumidores e os médicos.[9] Porém, cerca de dois terços dos consumidores adultos de *ervas* (a *Echinacea* foi excluída) não usam as *ervas* de acordo com as indicações baseadas em evidências.[5] Esta conclusão aponta para a necessidade de melhor educação do público pelos profissionais de saúde. Uma revisão de 2001 concluiu que muitos dos relatos das IFF encontrados na literatura clínica até então foram inadequadamente documentados, impedindo a avaliação apropriada da importância clínica de muitos destes relatos.[14]

Em uma pesquisa de 2008 com 1.818 pacientes, 1.795 responderam, e 710 (40%) dos entrevistados informaram a utilização de suplementos dietéticos. No total, 107 interações com potenciais significados clínicos foram identificadas. Os cinco produtos naturais mais comuns com potencial para interações (*alho, valeriana*, *cava-cava*, *ginkgo e erva-de-são-joão)* representaram 68% das potenciais interações clinicamente significativas. As quatro classes mais comuns de medicamentos controlados com potencial para interações (medicamentos antitrombóticos, sedativos, antidepressivos e agentes antidiabéticos) representaram 94% das potenciais interações clinicamente significativas. Nenhum paciente foi seriamente prejudicado por qualquer interação. Os pesquisadores concluíram que uns poucos medicamentos controlados e suplementos dietéticos representaram a maioria das interações. O potencial real para os danos foi considerado baixo.[27]

FONTES DE INFORMAÇÕES CONFIÁVEIS

Como tem sido observado, o campo da medicina alternativa cresceu rapidamente desde 1994. É esperado que este crescimento continue. Por causa da demanda por informações provenientes de profissionais de saúde e de leigos, inúmeros recursos têm sido desenvolvidos para cada público. Livros-texto, como este, podem apresentar uma breve visão geral da medicina alternativa, mas não podem fornecer informações detalhadas, ou permanentemente atualizadas, em uma disciplina que se desenvolve rapidamente. Algumas fontes de publicação de informações relacionadas com os produtos fitoterápicos estão listadas na bibliografia. A Tabela 56-5 contém uma lista de sites da *internet* que fornecem acesso, muitas vezes, cobrando uma taxa, às informações atuais e detalhadas sobre tratamentos alternativos, particularmente de suplementos fitoterápicos e dietéticos. Um profissional da área odontológica que deseje manter-se atualizado nesta área pode querer sua inscrição em um destes *sites*. Um *site* patrocinado pelo CNMAC pode ser consultado, gratuitamente, para as últimas informações sobre os projetos de pesquisa que o centro está patrocinando.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Amin AH, Subbaiah TV, Abbasi KM: Berberine sulfate: antimicrobial activity, bioassay, and mode of action. *Can J Microbiol* 15:1067-1076, 1969.
2. Ang-Lee MK, Moss J, Yuan C-S: Herbal medicines and perioperative care. *JAMA* 286:208-216, 2001.
3. Astin JA: Why patients use alternative medicine: results of a national study. *JAMA* 279:1548-1553, 1998.
4. Barnes P, Powell-Griner E, McFann K, et al: *Complementary and alternative medicine use among adults: United States, 2002*, CDC Advance Data Report #343, 2004. Available at: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1518873. Accessed January 8, 2010.
5. Bardia, A, Nisly NL, Zimmerman MB, et al: Use of herbs among adults based one-based indications. *Mayo Clin Proc* 82:561-566, 2007.
6. Birks J, Grimley EJ: Ginkgo biloba for cognitive impairment and dementia. *Cochrane Database Syst Rev* (1):CD003120, 2009.
7. Blumenthal M, Busse WR, Goldberg A, et al, editors: *The complete German Commission E monographs: therapeutic guide to herbal medicines*, Austin, TX, 1998, American Botanical Council.
8. Bush T, Rayburn K, Holloway S, et al: Adverse interactions between herbal and dietary substances and prescription medications: a clinical survey. *Altern Ther Health Med* 13:30-35, 2007.
9. Edmundson A: Herb-drug interactions uncommon: study shows few people taking dangerous combos. *WebMD* 2006. Available at http://webmd.com/heart-disease/news/20060525/herb-drug-interactions-uncommon. Accessed January 23, 2010.
10. Eisenberg DM, Davis RB, Ettner SL, et al: Trends in alternative medicine use in the United States, 1990-1997: results of a follow-up national survey. *JAMA* 280:1569-1575, 1998.
11. Elmer GW, Lafferty WE, Tyree PT, et al: Potential interactions between complementary/alternative products and conventional medicines in a Medicare population. *Ann Pharmacother* 41:1617-1624, 2007.

12. Ernst E: The risk-benefit profile of commonly used herbal therapies: ginkgo, St. John's wort, ginseng, echinacea, saw palmetto, and kava. *Ann Intern Med* 136:42-53, 2002.
13. Foster BC, Foster MS, Vandenhoek S, et al: An in vitro evaluation of human cytochrome P4503A4 and P-glycoprotein inhibition by garlic. *J Pharm Pharmaceut Sci* 4:176-184, 2001.
14. Fugh-Berman A, Ernst E: Herb-drug interactions: review and assessment of report reliability. *Br J Clin Pharmacol* 52:587-595, 2001.
15. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, et al: St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol* 54:349-356, 2002.
16. Herbal Rx: the promises and pitfalls. *Consumer Reports* March 19:44-48, 1999.
17. Ioannides C: Pharmacokinetic interactions between herbal remedies and medicinal drugs. *Xenobiotica* 32:451-478, 2002.
18. Johnston BA: *Prevention* magazine assesses use of dietary supplements. *HerbalGram* 48:65-72, 2000.
19. Kaim JM, Gultz J, Do L, et al: An in vitro investigation of the antimicrobial activity of an herbal mouthrinse. *J Clin Dent* 9:46-48, 1998.
20. Khaw K-T, Bingham S, Welch A, et al: Relation between plasma ascorbic acid and mortality in men and women in EPIC-Norfolk prospective study: a prospective population study. *Lancet* 357:657-663, 2001.
21. Kitagaki K: In vitro herbal inhibition of anaerobes. *Antibact Antifung Agents* 11:451, 1983.
22. Kuhn MA: Herbal remedies: drug-herb interactions. *Crit Care Nurse* 22:22-32, 2002.
23. Kuo CL, Chi CW, Liu TY: The anti-inflammatory potential of berberine in vitro and in vivo. *Cancer Lett* 203:127-137, 2004.
24. Lee SS, Zhang W, Li Y: The antimicrobial potential of 14 natural herbal dentifrices: result of an in vitro diffusion method study. *J Am Dent Assoc* 135:1133-1141, 2004.
25. Schechter B: Time-tested botanical remedies for modern periodontal therapy. *Dent Today* 17:110-115, 1998.
26. Scherer K, Gultz J, Lee SS, et al: The ability of an herbal mouthrinse to reduce gingival bleeding. *J Clin Dent* 9:97-100, 1998.
27. Sood A, Sood R, Brinker FJ, et al: Potential for interactions between dietary supplements and prescription medications. *Am J Med* 121:207-211, 2008.
28. Van der Weijden GA, Timmer CJ, Timmerman MF, et al: The effect of herbal extracts in an experimental mouthrinse on established plaque and gingivitis. *J Clin Periodontol* 25:399-403, 1998.
29. Willershausen B, Gruber I, Hamm G: The influence of herbal ingredients on the plaque index and bleeding tendency of the gingiva. *J Clin Dent* 2:75-78, 1991.
30. Wilt T, Ishani A, Stark G, et al: *Serenoa repens* for benign prostatic hyperplasia. *JAMA* 280:1604-1609, 1998.
31. Wyandt CM, Williamson JS: For physicians and pharmacists: a comprehensive overview of popular herbs, their pharmacologic activities and potential uses. In Saltmarsh N, Falcon M, Micozzi MS, et al, editors: *Physician's guide to alternative medicine*, Atlanta, GA, 1999, American Health Consultants.

BIBLIOGRAFIA

2007 Mosby's drug consult, St Louis, 2007, Mosby.
Barnes J, Anderson L, Phillipson JD: Herbal medicines, ed 5, London, 2007, Pharmaceutical Press.
Blumenthal M, editor: *The ABC clinical guide to herbs*, Austin, TX, 2003, American Botanical Council.
Bratman S, Girman AM: Mosby's handbook of herbs and supplements and their therapeutic uses, St Louis, 2003, Mosby.
ESCOP (European Scientific Cooperative on Phytotherapy): ESCOP monographs: the scientific foundation for herbal medicinal products, New York, 2003, Thieme.
Freeman LW, Lawlis GF: Mosby's complementary and alternative medicine: a research-based approach, ed 2, St Louis, 2004, Mosby.
Gruenwald J, Brendler T, Jaenicke C, editors: *PDR for herbal medicines*, ed 4, Montvale, NJ, 2007, Thomson Healthcare.
Harkness R, Bratman S: Mosby's handbook of drug-herb and drug-supplement interactions, St Louis, 2003, Mosby.
Jellin JM, editor-in-chief: Pharmacist's letter/prescriber's letter natural medicines comprehensive database, ed 11, Stockton, CA, 2009, Therapeutic Research Faculty.
Krinsky DL, LaValle JB, Hawkins EB, et al: Natural therapeutics pocket guide, ed 2, Hudson, OH, 2003, Lexi-Comp.
Micozzi MS: Fundamentals of complementary and alternative medicine, ed 2, New York, 2001, Churchill Livingstone.
Parsa Stay F: The complete book of dental remedies, Garden City, NJ, 1996, Avery.
Pizzorno JE Jr, Murray MT, Joiner-Bey H: The clinician's handbook of natural medicine, London, UK, 2003, Churchill Livingstone.
Yuan C-S, Bieber EJ, editors: *Textbook of complementary and alternative medicine*, New York, 2003, Parthenon.

APÊNDICE 1

*Interações Medicamentosas na Clínica Odontológica**

Vários estudos têm documentado que os fármacos raramente são administrados de forma isolada. Por exemplo, adultos atualmente fazem uso de aproximadamente cinco fármacos por dia e pacientes hospitalizados podem receber de 9 a 13 diferentes agentes a cada 24 horas, dependendo da instituição, do estado do paciente e da comunicação entre os médicos. Como o número de fármacos administrados aumenta aritmeticamente, o risco de reação medicamentosa adversa aumenta geometricamente. Embora parte deste aumento, sem dúvida, reflita maior gravidade da doença e reduzida reserva fisiológica em pacientes que requerem terapia com múltiplos fármacos, isso também subestima o fato de os fármacos poderem interagir um com o outro na produção de efeitos toxicológicos. Interações farmacológicas, na verdade, são responsáveis por 5% a 10% de todas as reações adversas e podem ser responsáveis por aumento de 15% na permanência hospitalar dos pacientes. Porém, nem todas as interações medicamentosas são clinicamente significativas ou indesejáveis e algumas são realmente desejadas na farmacoterapêutica para aumentar a efetividade da fármaco, diminuir sua toxicidade ou ambos. Esta seção revisa os princípios básicos e mecanismos gerais das interações medicamentosas e as ilustra com os exemplos selecionados. Algumas interações não são incluídas aqui, como, por exemplo, as interferências medicamentosas em testes laboratoriais e as interações metabólicas com substâncias químicas do ambiente como pesticidas que alteram a atividade enzimática *in vivo*. Interações envolvendo produtos de ervas são descritos no Capítulo 56. Finalmente, costuma-se considerar, com o intuito de simplificar, que apenas dois agentes interagem concomitantemente.

*Este apêndice lista as interações importantes que podem ocorrer entre fármacos administrados a pacientes para tratar condições não odontológicas e antimicrobianos usuais, analgésicos, anestésicos locais e preparações ansiolítico-sedativas prescritas ou usadas na prática clínica. Considera-se que todas as prescrições são para terapia a curto prazo (isto é, ≤ 1 semana) e que todos os fármacos estão em doses convencionais. Os antimicrobianos incluem as formas orais de penicilinas (p. ex., penicilina V, amoxicilina), cefalosporinas (p. ex., cefalexina, cefaclor), macrolídeos (incluindo as várias formas de sal da eritromicina), tetraciclinas (p. ex., tetraciclina, doxiciclina), clindamicina, metronidazol e ampicilina parenteral. Os analgésicos citados incluem os AINE de ação periférica, o acetominofeno e os analgésicos opioides, opioides agonistas-antagonistas e suas combinações. Os anestésicos locais incluem todas as formulações atualmente disponíveis para uso odontológico nos Estados Unidos. Fármacos ansiolítico-sedativos incluem os barbitúricos de curta e curtíssima duração, propofol, benzodiazepínicos, hidrato de cloral e hidroxizina. O termo *use com cautela* indica que a interação é rara ou, geralmente, não é perigosa (ou ambos) e que a administração cuidadosa com limitação da dosagem recomendada e a vigilância aumentada dos efeitos dos fármacos devem ser suficientes para evitar toxicidade intensa.

As fontes dos fármacos que podem estar envolvidos nas interações medicamentosas são variáveis. Eles podem ser prescritos ou administrados por um único médico ou dentista, ou por vários profissionais. Os pacientes também podem automedicar-se com fármacos vendidos sem necessidade de receita médica, com fármacos cedidos por parentes ou amigos ou com fármacos remanescentes de prescrições anteriores. Finalmente, certas substâncias em alimentos ou na fumaça do cigarro podem interagir com fármacos administrados. Interações potenciais entre fármacos administrados concomitantemente são dependentes da dose e da duração; no entanto, o grau ou gravidade da interação adversa é raramente previsível. Na discussão que se segue, a interação medicamentosa é revisada de acordo com o tipo e o mecanismo e são dados exemplos para ilustração.

Classificação das Interações Medicamentosas

Interações medicamentosas são mostradas em uma diversidade complexa de respostas alteradas. Mudanças quantitativas em reações de um ou mais fármacos podem ocorrer e o sistema complexo de nomenclatura e descrição matemática tem sido desenvolvido para caracterizar os efeitos combinados dos fármacos. Embora esses enfoques tenham valor teórico e experimental, são pouco úteis na clínica e falham por não levarem em consideração mudanças qualitativas que podem ocorrer no efeito do fármaco.

O esquema de classificação mais simples reconhece três tipos básicos de interações medicamentosas: *antagonismo, potenciação* e *efeitos inesperados do fármaco.* Implícito nessa classificação está um fármaco primário ou "objeto" cujos efeitos estão modificados (p. ex., reduzidos, aumentados ou transformados) e um fármaco que interage ou é "precipitante" e responsável por alterar os efeitos do fármaco objeto. Porém, estão omitidos os fármacos que produzem ações idênticas ou similares, permitindo a *somação* dos efeitos quando são administrados concomitantemente. Como a somação é comumente explorada na terapêutica e, geralmente, é responsável por reações medicamentosas adversas, ela está incluída aqui. Uma última categoria, o *sinergismo*, é usada para identificar combinações antagonistas que permitem magnitude de efeitos além daqueles obtidos com um único agonista, independentemente da dose.

Antagonismo

O *antagonismo* indica que a resposta biológica ou clínica ao fármaco é reduzida pela administração de um segundo agente. Em alguns casos, a ação de um ou ambos os fármacos pode ser diminuída ou completamente perdida. Um exemplo desse tipo de interação é, ocasionalmente, visto na antibioticoterapia, em que a combinação de um antibiótico que inibe a síntese da parede celular bacteriana, como a penicilina, e um que age por inibição da síntese proteica, como a tetraciclina, resulta em menor atividade antibacteriana do que a que poderia ser obtida por doses adequadas de cada antibiótico administrado isoladamente.

O antagonismo pode ocorrer diretamente quando um antagonista produz alteração física ou química no agonista, reduzindo ou abolindo sua atividade. Um exemplo é a quelação de cátions bivalentes nos antiácidos pela tetraciclina, reduzindo a absorção e, assim, o efeito terapêutico daquele antibiótico. Uma segunda forma de antagonismo pode desenvolver-se quando um fármaco modifica a disposição de um segundo agente. Um antagonismo dessa natureza é causado por um composto que estimula o metabolismo do fármaco e diminui a meia-vida biológica do agonista. Uma terceira forma é a competição que pode desenvolver-se entre fármacos por um mesmo local receptor, diminuindo, ou mesmo abolindo, a efetividade do fármaco ativo. Tais antagonismos farmacológicos frequentemente ocorrem com fármacos que atuam no sistema nervoso autônomo, como o bloqueio de aminas simpaticomiméticas por antagonistas α- e β-adrenérgicos. Em uma quarta forma, o antagonismo da ativação do receptor pode ser de natureza não competitiva, como quando um fármaco modifica alostericamente a afinidade do receptor pelo segundo agente. E, finalmente, os fármacos que têm ações opostas nos diferentes locais receptores podem parcial ou completamente antagonizar os efeitos de um ou ambos os fármacos. Exemplos desse tipo de antagonismo são os efeitos opostos da administração simultânea de estimulantes do sistema nervoso central (SNC) e depressores, ou o antagonismo fisiológico de glicocorticoides e insulina.

Potenciação

A *potenciação* ocorre quando há a combinação de dois fármacos que não possuem as mesmas atividades farmacológicas e disso resulta um efeito maior de um fármaco do que o esperado. Embora não produza o efeito por si só, o fármaco precipitante ou potenciador sensibiliza o paciente ao fármaco ativo principal. Geralmente, esta forma de interação ocorre quando o fármaco precipitante eleva a concentração livre do fármaco ativo por meio do aumento da sua absorção, alterando sua distribuição ou inibindo sua eliminação. Exemplo típico de potenciação é o aumento da atividade neuromuscular bloqueadora da succinilcolina que ocorre em pacientes que recebem um inibidor de uma pseudocolinesterase, como a neostigmina, que inibe a ativação de succinilcolina.

Efeito inesperado do fármaco

Ocasionalmente, a combinação de um ou mais fármacos pode resultar em resposta tipicamente não observada quando um deles é administrado separadamente, mesmo em dose excessiva. Uma maneira possível na qual um novo efeito do fármaco pode ocorrer envolve a alteração do metabolismo de um fármaco por outro, levando à formação de um metabólito altamente ativo. Por exemplo, o dissulfiram inibe o metabolismo intermediário do álcool, resultando no acúmulo de acetaldeído quando o paciente ingere álcool. Os sintomas de intoxicação por acetaldeído – dor de cabeça pulsante, visão turva, hipotensão pronunciada, dor no peito, disforia e confusão mental – constituem uma síndrome que, geralmente, não ocorre se os fármacos forem administrados separadamente.

Somação

Somação de efeito refere-se às atividades combinadas de dois ou mais fármacos que resultam em efeitos farmacológicos idênticos ou relacionados. Se os fármacos atuam no mesmo local e produzem adição aritmética simples de efeitos, eles são chamados de *aditivos (adição)*. Neste caso, os fármacos são intercambiáveis quando a dose de cada um é expressa como a porcentagem média da dose efetiva. Efeitos *infra-aditivos* e *supra-aditivos* indicam, respectivamente, interações que geram menos ou mais do que uma resposta aditiva esperada. Em todas essas situações, porém, o efeito máximo que pode ser obtido não é maior do que o que pode ser atingido por doses suficientes de um único fármaco. Exemplos de fármacos que se somam por agirem em locais idênticos ou diferentes incluem os analgésicos opioides, como morfina e meperidina, e os anestésicos gerais midazolam e sevoflurano.

Sinergismo

Ocasionalmente, a combinação de dois ou mais agonistas produz um efeito que é maior quantitativamente do que aquele que pode ser atingido por doses efetivas máximas de qualquer fármaco administrado isoladamente. Exemplos comuns de *sinergismo*, usado terapeuticamente, incluem a combinação de agentes quimioterápicos para tratar certas infecções (p. ex., tuberculose) e doenças neoplásicas. Nessas situações, a emergência de resistência ao fármaco é diminuída e a taxa de cura é aumentada. A combinação de álcool e tetracloreto de carbono é um exemplo de sinergismo que pode levar à toxicidade aguda. Aqui, a hepatotoxicidade é muito maior do que é tipicamente verificada com qualquer um dos fármacos administrados isoladamente.

Mecanismos de Interações Medicamentosas

Interações medicamentosas podem ocorrer em qualquer ponto ao longo da via farmacológica do agonista, desde mesmo antes de o fármaco ser administrado para um paciente, até o momento em que está em contato com seu local de ação e até o momento de ser eliminado. Os vários mecanismos envolvidos nas interações medicamentosas podem ser agrupados taxonomicamente em três categorias amplas: interações farmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas.

Interações farmacêuticas

Interações farmacêuticas representam incompatibilidades medicamentosas de naturezas física e química. Em geral, as interações farmacêuticas podem ocorrer entre ácidos orgânicos e bases, resultando em precipitação de um ou ambos os fármacos. Reações químicas entre fármacos podem também ocorrer, mas são menos comuns. A maioria das interações medicamentosas de importância em odontologia envolve fármacos que são administrados via parenteral para sedação intravenosa. Como regra geral, os fármacos não devem ser misturados na mesma seringa.

Interações farmacocinéticas

Interações farmacocinéticas derivam da influência de um fármaco na absorção, distribuição, biotransformação ou eliminação de outro fármaco.

Absorção. Muitas vezes, uma interação afeta a taxa ou extensão da absorção efetiva de um fármaco na circulação sistêmica, causando diminuição ou aumento do efeito do fármaco. Fatores que influenciam a absorção incluem o pH de fluidos do lúmen, a atividade enzimática e a motilidade intestinal. Exemplos familiares de interações que diminuem a absorção do fármaco incluem a quelação da tetraciclina, previamente mencionada, por cátions multivalentes (Ca, Mg, Fe e Al) em produtos de uso diário, antiácidos ou sais ferrosos e a hidrólise da penicilina G por sucos de frutas ácidas, resultando na diminuição da quantidade de antibiótico disponível para absorção e, então, na diminuição do efeito terapêutico. Os dentistas são familiarizados com a combinação de vasoconstritores e anestésicos locais para retardar a absorção dos anestésicos do local de administração.

Um exemplo bem conhecido de interação que facilita ou aumenta a absorção ocorre em pacientes que recebem os inibidores da monoamino-oxidase (MAO). Tiramina em cerveja, queijo maduro, vinho tinto e muitos outros alimentos fermentados não costuma ser absorvida porque é enzimaticamente inativada pelas MAO na mucosa intestinal e no fígado. Quando inibidores da MAO suprimem essas enzimas, a tiramina, uma amina simpaticomimética, é absorvida em quantidades excessivas, liberando norepinefrina nas terminações nervosas simpaticomiméticas. O efeito, geralmente, resulta em toxicidade ao fármaco, incluindo cefaleia intensa e, ocasionalmente, crise hipertensiva e morte.

Distribuição. Após um fármaco ser absorvido, uma interação pode modificar a sua distribuição ou a taxa de transferência do fármaco de um local a outro. Os fármacos podem permanecer livres na corrente sanguínea ou reversivelmente ligados aos componentes do plasma ou dos tecidos. As proteínas do plasma, principalmente albumina e α_1-glicoproteína ácida, agem como aceptores ou locais de ligação para muitos fármacos. Fármacos ligados a proteínas são inativos, estando indisponíveis para a combinação ativa com o local receptor, para biotransformação ou para filtração glomerular.

Pelo fato de o fármaco ligado estar em equilíbrio com o fármaco livre no plasma e nos fluidos teciduais, um fármaco que interage e desloca um agonista dos seus locais de ligação proteica aumenta a concentração do agonista não ligado farmacologicamente ativo no plasma. Isto, potencialmente, aumenta sua atividade farmacológica; isto pode também aumentar a quantidade disponível para seu metabolismo e sua eliminação, diminuindo, assim, a duração da sua ação. A varfarina, que é amplamente ligada à proteína, é deslocada dos locais de ligação proteica do plasma pelo hidrato de cloral (especificamente, o metabólito do tricloroetanol), potenciando seu efeito anticoagulante e aumentando a possibilidade de hemorragia espontânea. Obviamente, esta interação está mais propícia a tornar-se clinicamente evidente em pacientes com a variação CYP2C9 do fenótipo.

A distribuição através das membranas celulares pode ser influenciada por fármacos que competem ou bloqueiam os mecanismos de transporte ativo, como o transportador P-glicoproteína, e por fármacos que alteram o pH do gradiente ou destroem as barreiras de difusão da membrana. A inibição da captação ativa de vasoconstritores adrenérgicos para o interior dos terminais nervosos simpáticos por antidepressivos tricíclicos aumenta a concentração dos fármacos adrenérgicos na junção sináptica. Fármacos que causam acidose respiratória aguda tendem a alterar a distribuição de analgésicos opioides de locais intracelulares para o espaço extracelular. Uma vez que os receptores de opioides estão localizados na superfície externa da membrana plasmática, há aumento dos efeitos destes. A administração intra-arterial de agentes osmóticos para diminuir o volume das células endoteliais que formam a barreira hematoencefálica aumenta a entrada de fármacos antineoplásicos no SNC.

Metabolismo. O grau e a duração da atividade de um fármaco geralmente são funções do metabolismo; assim, um fármaco interativo pode modificar o efeito de um agonista pela alteração de sua taxa de biotransformação. A maioria dos fármacos usados terapeuticamente é metabolizada no fígado pelo sistema de enzimas microssomais. Como discutido no Capítulo 2, a família CYP de enzimas está comumente envolvida nessas reações. A inibição das isoenzimas CYP promove rica fonte de interações medicamentosas. A eritromicina, por exemplo, inibe irreversivelmente a CYP3A4; seu metabólito nitroso-alcalino forma complexos com o ferro da CYP3A4, bloqueando o metabolismo de outros fármacos dependentes dessa mesma CYP. Esses agentes incluem o opioide agonista alfentanila, o agente hiptótico triazolam, o imunossupressor ciclosporina e outros compostos farmacologicamente não relacionados. Outros agentes que são capazes de inibir o metabolismo de múltiplos fármacos incluem amiodarona, cimetidina, fluvoxamina, dissulfiram e os inibidores da MAO. Nos dois últimos, as enzimas não microssomais são os alvos dessa inibição (álcool desidrogenase e MAO, respectivamente).

Os anticonvulsivantes fenobarbital, fenitoína e carbamazepina são conhecidos como indutores da produção de enzimas microssomais hepáticas que são responsáveis por sua própria biotransformação. Essas mesmas enzimas microssomais, no entanto, também metabolizam outros fármacos, como anticoagulantes orais, resultando no aumento da taxa de biotransformação do anticoagulante e consequente declínio na forma livre ativa, com perda subsequente da atividade terapêutica. Uma vez que o efeito do agente indutor enzimático não é permanente, deve-se ter cuidado em reajustar a dose do anticoagulante quando o indutor é retirado, já que doses efetivas do anticoagulante, na presença de indução enzimática, podem levar à hemorragia espontânea após a perda da indução. O antibiótico rifampicina também causa indução enzimática, resultando, por exemplo, na menor eficácia da hidrocortisona utilizada no tratamento da asma aguda.

A biotransformação hepática de alguns fármacos pode ser indiretamente afetada por outros agentes que influenciam o fluxo sanguíneo hepático. Acredita-se que parte da inibição da eliminação da lidocaína pelo fígado em pacientes recebendo propranolol, por exemplo, pode ser resultante do fato de o propranolol reduzir o trabalho cardíaco, o fluxo sanguíneo hepático e, assim, o transporte de lidocaína para o fígado, seu primeiro local de eliminação.

Eliminação. O aumento ou a diminuição da taxa de eliminação, ou depuração renal ou hepática, de um fármaco também altera sua taxa fixa de eliminação e, assim, a quantidade de fármaco disponível no plasma circulante, afetando a duração e o grau de atividade do fármaco. A eliminação renal é influenciada pelo pH urinário e pela reabsorção tubular, assim como a inibição do transporte ativo. Por exemplo, ácidos fracos como a aspirina são mais rapidamente eliminados na urina alcalinizada por bicarbonato de sódio, enquanto bases fracas como a anfetamina são mais rapidamente eliminadas em urina acidificada por cloreto de amônio. A secreção tubular de um fármaco principal pode também ser diminuída por um agente que interaja com esse fármaco. Exemplo comum é o da probenecida que, ao competir pelo mesmo sistema de transporte renal que as penicilinas, aumenta a concentração no soro e a duração de ação das penicilinas.

Interações farmacodinâmicas

As interações farmacodinâmicas representam modificações nos efeitos farmacológicos de um fármaco, independentemente de qualquer alteração na disposição quantitativa dele. Tais interações podem aumentar, diminuir ou alterar quantitativamente seus efeitos terapêuticos.

Muitas interações ocorrem nos próprios receptores ou em local próximo a eles. Os mecanismos envolvidos incluem competição pelo receptor ou alterações do receptor ou do seu ligante natural. Este tipo de interação é especialmente comum entre fármacos autonômicos. Por exemplo, fentolamina e propranolol são antagonistas competitivos específicos da epinefrina nos receptores α- e β adrenérgicos. Um fármaco como a guanetidina afeta a síntese, a concentração, a liberação e a recaptação da norepinefrina, resultando na destruição desta nas vesículas neuronais. A administração subsequente de um agente que atue estimulando a liberação de norepinefrina (p. ex., efedrina ou anfetamina) torna-se menos efetiva. Exemplo do efeito oposto é o dos inibidores da MAO, como a pargilina, que permitem o acúmulo de norepinefrina por meio da formação de complexos com a enzima que metaboliza o neuromediador nos nervos terminais. Neste caso, efedrina ou anfetamina produzem efeitos exacerbados.

Fármacos que interagem entre si também podem mostrar seus efeitos em locais de ação em diferentes localizações. Um exemplo previamente citado deste fenômeno é o do antagonismo fisiológico dos estimulantes do SNC, como cafeína ou anfetamina, por depressores do SNC, como os benzodiazepínicos ou anticonvulsivantes. Quando esses agentes são administrados simultaneamente, esses grupos de fármacos produzem ações opostas. Provavelmente, as interações mais comuns envolvem fármacos que têm efeitos farmacológicos semelhantes. Combinações de álcool, barbitúricos, benzodiazepínicos, fenotiazinas, anti-histamínicos, brometos e outros fármacos capazes de produzir depressão do SNC são, algumas vezes, consumidos pelas pessoas inconscientemente, resultando em sonolência, inconsciência ou até mesmo morte.

Fatores que Influenciam as Interações Medicamentosas

Muitas variáveis podem afetar a ocorrência e a intensidade de interações medicamentosas potenciais. Primeiramente, entre essas estão as variações na manipulação e reação aos fármacos administrados, incluindo as diferenças genéticas descritas no Capítulo 4. As interações medicamentosas e os efeitos dos fármacos são dose-dependentes e duração-dependentes; assim, uma interação pode não ser percebida clinicamente a cada vez que o fármaco que interage é administrado. Quanto maior a dosagem e mais longa a administração desse fármaco, maior a possibilidade da interação ocorrer. Exposição prévia, que altera o transporte do fármaco, o metabolismo ou a resposta pode alterar o potencial para uma interação. Além disso, muitos fármacos têm meia-vida biológica longa e concentrações efetivas podem estar presentes na corrente sanguínea ou nos tecidos por muitos dias após cessar sua administração; interações podem ocorrer, assim, por dias e, ocasionalmente, semanas após a descontinuidade da terapia de um dos fármacos que causa interação.

Interações Medicamentosas Utilizadas na Farmacoterapia

Combinações de fármacos são usadas em terapia para promover maiores efeitos e para prevenir reações adversas. Interações medicamentosas propositais são particularmente comuns no tratamento de algumas doenças, como hipertensão, tuberculose e neoplasias, nas quais a administração simultânea de dois ou mais fármacos é rotineira. Os fármacos também podem ser administrados sequencialmente, de forma que o segundo agente abruptamente finaliza a ação do primeiro. Assim, o edrofônio, um inibidor de colinesterase, é administrado para reverter o bloqueio neuromuscular do vecurônio, e o leucovorin (ácido folínico) é administrado para "resgatar" pacientes que receberam doses potencialmente letais de metotrexato, um análogo do ácido fólico usado em quimioterapia do câncer. Agentes utilizados como antídotos específicos em superdosagem medicamentosa acidental incluem protamina para heparina, naloxona para analgésicos opioides e atropina para anticolinesterásicos.

Uma menção particular pode ser oferecida para produtos com doses fixas. Tais preparações representam uma fração significativa de todos os fármacos vendidos nos Estados Unidos, de fármacos vendidos livremente, sem necessidade de prescrição, àqueles vendidos com receita médica e aos agentes administrados por clínicos. A combinação fixa de um anestésico local com epinefrina para promover anestesia mais efetiva e mais prolongada é um exemplo notável. Em geral, a mistura de fármacos inclui um agente específico para o efeito terapêutico principal; adjuvantes que se somam, potenciam, ou até mesmo complementam, o fármaco principal; e corretivos que antagonizam ou minimizam efeitos adversos.

As principais críticas a combinações de dose fixa são (1) a inabilidade de ajustar as doses de ingredientes individuais às necessidades de um paciente específico; (2) discrepâncias na meia-vida de agentes individuais, levando ao acúmulo de alguns constituintes durante a administração repetida; (3) a probabilidade do uso de fármacos desnecessários; (4) a possibilidade de toxicidade aumentada ou alergia sem o aumento correspondente na eficácia terapêutica; e (5) a possibilidade de custo maior pelo fabricante. No entanto, combinações de dose fixa têm algumas importantes vantagens. Algumas misturas oferecem ganhos terapêuticos em eficácia ou efetividade (p. ex., combinações de acetominofeno com hidrocodona, soluções de anestésico local com vasoconstritor e hidroclorotiazida com triantereno). Além disso, combinações de fármacos podem melhorar a adesão do paciente ao tratamento por reduzirem o número de ingestões ou aplicações que o paciente necessita fazer. Finalmente, o menor número de prescrições individuais pode ser menos dispendioso para o paciente. Embora algumas combinações de dose fixa sejam úteis, tais preparações devem ser evitadas como regra geral, e somente aquelas associações que se mostraram terapeuticamente vantajosas para o paciente devem ser utilizadas.

FÁRMACO	FÁRMACO EM INTERAÇÃO	EFEITO E RECOMENDAÇÃO
Antibióticos		
Penicilinas, cefalosporinas	Antibióticos bacteriostáticos (p. ex., macrolídeos, tetraciclinas, clindamicina)	Antibióticos bacteriostáticos (segundo grupo) podem interferir com a ação dos antibióticos bactericidas (primeiro grupo). Consulte outros clínicos para uma melhor terapia
Penicilinas, cefalosporinas, tetraciclinas, ciprofloxacina	Contraceptivos orais	Há um baixo risco de que esses antibióticos possam estimular a eliminação do estrogênio e possam diminuir a efetividade de agentes contraceptivos. Portanto, avise ao paciente
Penicilinas, cefalosporinas	Probenecida	A eliminação urinária do antibiótico é retardada. Consulte o médico para a posologia apropriada
Ampicilina	Alopurinol	Foi documentada elevada incidência de erupção cutânea. Substitua a amoxicilina pela ampicilina
	Atenolol	As concentrações de atenolol podem ser reduzidas. Use com cautela
Cefalosporinas	Medicamentos que causam nefrotoxicidade ou ototoxicidade (p. ex., aminoglicosídeos, aspirina, anfotericina B, cisplatina, cefalosporinas, colistimetato)	Pode ocorrer toxicidade adicional. Cefalexina e cefalotina são aparentemente seguras
Clindamicina, macrolídeos, tetraciclinas	Antibióticos bactericidas (p. ex., penicilinas, cefalosporinas)	A ação dos antibióticos bactericidas pode ser inibida. Evite o uso concomitante ou consulte outros clínicos
Clindamicina	Eritromicina, claritromicina, azitromicina	Pode ocorrer antagonismo entre esses fármacos. Evite o uso concomitante. Não use um agente para profilaxia da endocardite após o uso recente de outro agente
	Caolin	A absorção da clindamicina é retardada. Evite o uso concomitante de clindamicina
Macrolídeos	Cloranfenicol, clindamicina, lincomicina	Eritromicina e outros macrolídeos podem interferir nos efeitos antibacterianos dos outros agentes. Evite o uso concomitante. Não prescreva claritromicina ou azitromicina para profilaxia da endocardite após o uso recente de um desses fármacos
Macrolídeos, tetraciclinas	Digoxina	Pode ser aumento da absorção de preparações de digoxina. Portanto, avise ao paciente

FÁRMACO	FÁRMACO EM INTERAÇÃO	EFEITO E RECOMENDAÇÃO
Eritromicina, claritromicina	Alfentanila, bromocriptina, cafeína, carbamazepina, corticosteroides, ciclosporina, disopiramida, fármacos derivados do *ergot*, felodipina, midazolam, teofilina (xantinas), triazolam, ácido valproico, varfarina	Eritromicina e claritromicina podem interferir no metabolismo desses fármacos. Use agentes intravenosos cuidadosamente. A administração de claritromicina profilática na endocardite provavelmente não produz consequência, mas uma terapia completa com um macrolídeo requer uma consulta com um médico, especialmente sobre a carbamazepina, ciclosporina e varfarina
	Inibidores da HMG-CoA redutase (estatinas)	Eritromicina e claritromicina interferem no metabolismo desses agentes, possivelmente causando rabdomiólise. Evite o uso concomitante
Eritromicina	Medicamentos que causam ototoxicidade ou especialmente hepatotoxicidade (p. ex., furosemida, fluoruracila)	O uso da eritromicina para a profilaxia da endocardite provavelmente não apresenta problema. O risco aumentado de ototoxicidade ou hepatotoxicidade pode tornar necessária a consulta a um médico
Tetraciclinas	Antiácidos, bismuto, cálcio, ferro, sais de magnésio ou zinco, anti-histamínicos H_2, colestipol	A absorção de tetraciclina é comprometida. Aumente os intervalos de administração para evitar a ingestão simultânea. Ocasionalmente, é necessária uma dosagem aumentada
	Sais de lítio	Pode ocorrer aumento das concentrações de lítio no plasma. Portanto, avise ao paciente
	Anisindiona, varfarina	Em pacientes com dieta pobre em vitamina K, as tetraciclinas podem aumentar o efeito de anticoagulantes orais. Use com cautela
Doxiciclina	Barbitúricos, álcool (uso crônico), carbamazepina, fenitoína	A eliminação hepática de doxiciclina é aumentada. Ajuste a dosagem para cima ou use uma tetraciclina alternativa
Oxitetraciclina	Insulina	A ação hipoglicêmica da oxitetraciclina reduz a necessidade de insulina. Substitua por outro antibiótico
Metronidazol	Álcool	O metabolismo do álcool está alterado, levando à produção de acetaldeído. Evite o uso concomitante
	Cimetidina	A eliminação hepática do metronidazol é reduzida. Use com cautela
	Cloroquina, dissulfiram	Possíveis reações psicotomiméticas. Evite o uso concomitante
	Barbitúricos, fenitoína	A eliminação hepática do metronidazol está aumentada. Considere aumentar a dose se a terapia não se mostrar satisfatória. Porém, o metronidazol pode diminuir o efeito da fenitoína, levando à necessidade de consulta ao médico
	Sais de lítio	Pode ocorrer toxicidade renal por lítio. Evite o uso concomitante
	Varfarina	A eliminação hepática está diminuída. A terapia completa requer uma consulta ao médico
Analgésicos		
Aspirina e outros AINE	AINE	Os efeitos ulcerativos e de inibição das plaquetas destes agentes são aumentados, mas não a analgesia. A aspirina pode diminuir o efeito de alguns AINE. Evite o uso concomitante, mas certifique-se de uma terapia ideal com AINE
	Medicamentos que causam nefrotoxicidade ou ototoxicidade (p. ex., aminoglicosídeos, ciclosporina, furosemida, vancomicina)	Terapias curtas para o alívio da dor apresentam, provavelmente, pouca consequência, mas evite ou minimize o uso concomitante
	Medicamentos antidiabéticos, sulfonilureia	Efeitos hipoglicemiantes são aumentados. Substitua por acetominofeno
	Baclofeno, metotrexato, sais de lítio, fenitoína, bloqueadores de canais de cálcio	Concentrações plasmáticas destes agentes são aumentadas por fármacos tipo aspirina. Substitua por acetominofeno
	Probenecida, sulfinpirazona	Probenecida interfere na eliminação renal e biliar dos AINE. A aspirina pode bloquear os efeitos uricosúricos da probenecida e da sulfinpirazona. Substitua por acetominofeno
	Álcool, corticosteroides	Essa combinação pode resultar em sangramento e ulceração gastrintestinal. O corticosteroide também pode aumentar a eliminação de salicilato. Evite o uso concomitante
	Inibidores ECA, β-bloqueadores, diuréticos	O efeito hipotensivo dos inibidores de ECA, β-bloqueadores e diuréticos pode estar reduzido. Portanto, avise ao paciente
Aspirina, outros AINE e acetominofeno	Anticoagulantes e trombolíticos, antibióticos β-lactâmicos de amplo espectro (p. ex., ticarcilina)	Essa combinação pode resultar em aumento de sangramento, especialmente com a aspirina. O uso criterioso de acetominofeno é aceitável (< 2g/dia)

Continua

FÁRMACO	FÁRMACO EM INTERAÇÃO	EFEITO E RECOMENDAÇÃO
Aspirina	Ácido valproico	A concentração aumentada no plasma de ácido valproico e efeitos antiplaquetários aditivos podem aumentar o risco de sangramento. Use com cautela
	Inibidores da anidrase carbônica	Pode ocorrer toxicidade aumentada no SNC por aspirina ou inibidor da anidrase carbônica. Use com cautela
	Antiácidos, griseofulvina	Concentrações de salicilato são reduzidas. Substitua por AINE
Ibuprofeno	Digoxina	O ibuprofeno diminui a eliminação de digoxina. Substitua por acetominofeno para evitar a possibilidade de aumento da toxicidade
Acetominofeno	Álcool	Hepatotoxicidade por acetominofeno é mais frequente em etílicos crônicos. Use com cautela
	Colestiramina	A ingestão concomitante inibe a absorção de acetominofeno. Administre acetominofeno pelo menos 1 hora antes da colestiramina
	β—bloqueadores, barbitúricos, isoniazida, fenitoína, sulfinpirazona	Alteração no metabolismo de acetominofeno pode aumentar o risco de hepatotoxicidade. Use com cautela
Analgésicos opioides e agonistas-antagonistas	Álcool, depressores do SNC, anestésicos locais, antidepressivos, antipsicóticos, anti-hipertensivos de ação central, anti-histamínicos, cimetidina, $MgSO_4$ (parenteral)	Podem ocorrer depressão aumentada do SNC e depressão respiratória. Use com cautela, talvez em menor dose
	Antimuscarínicos, antidiarreicos, anti-hipertensivos	Os opioides aumentam os efeitos destes fármacos. Use com cautela
	Naltrexona, opioide agonista-antagonista	Estes fármacos bloqueiam os efeitos analgésicos dos opiodes. Substitua por ibuprofeno ou um AINE similar para controle da dor
	Inibidores da monoamino-oxidase, furazolidona, procarbazina	Meperidina resulta em toxicidade e é absolutamente contraindicada. Use outros opioides com cautela
	Aprepitanto, diltiazem, cetoconazol, inibidores de protease de HIV, verapamil	Estes fármacos podem aumentar as concentrações no plasma e os efeitos dos opioides. Evite o uso concomitante, se possível
Codeína, hidrocodona, oxicodona	Fluoxetina, paroxetina, quinidina, ritonavir, sertralina	A conversão a metabólitos analgésicos pode ser comprometida. Evite o uso de codeína; podem ser necessárias doses aumentadas de hidrocodona ou oxicodona
Alfentanila	Eritromicina	A eritromicina pode interferir no metabolismo da alfentanila. Use com cautela
Propoxifeno	Alprazolam, carbamazepina, doxepina, varfarina	O propoxifeno inibe o metabolismo destes agentes. Substitua por outro analgésico
Opioide agonista/antagonista	Analgésicos opioides	O antagonismo do efeito analgésico do opioide pode levar à síndrome de abstinência em pacientes dependentes. Evite o uso concomitante
Preparações Anestésicas Locais		
Anestésicos locais	Álcool, depressores do SNC, opioides, antidepressivos, antipsicóticos, anti-hipertensivos de ação central, anti-histamínicos, $MgSO_4$ (parenteral)	Podem ocorrer depressão aumentada do SNC e depressão respiratória. Use com cautela
	Medicamentos antiarrítmicos	Pode ocorrer aumento da depressão cardíaca. Use com cautela
	Anticolinesterásicos	Anestésicos locais podem antagonizar os efeitos de anticolinesterásicos na contratilidade muscular. Trate pacientes com miastenia que estão consultando-se com o médico
Amidas	Amiodarona, β-bloqueadores, cimetidina	O metabolismo de amidas no fígado é reduzido. Use com cautela
Ésteres	Anticolinesterásicos	O metabolismo dos ésteres é reduzido. Use com cautela
	Sulfonamidas	Pode ocorrer inibição da ação da sulfonamida. Evite o uso concomitante
Vasoconstritores adrenérgicos	Anestésicos inalatórios	Há maior possibilidade de ocorrerem arritmias cardíacas com esses agentes. Consulte o anestesiologista
	Metildopa, antidepressivos tricíclicos	Os efeitos simpaticomiméticos podem ser aumentados. Use epinefrina com cautela. Evite levonordefrina e norepinefrina
	β-bloqueadores, bloqueadores neurais adrenérgicos, entacapona, tolcapona	São mais frequentes reações hipertensivas e cardíacas. Use com cautela
	Antipsicóticos	A ação do vasoconstrictor é inibida, o que pode levar a respostas hipotensivas. Use com cautela

FÁRMACO	FÁRMACO EM INTERAÇÃO	EFEITO E RECOMENDAÇÃO
Agentes Ansiolíticos- sedativos		
Barbitúricos, benzodiazepínicos, hidrato de cloral, hidroxizina, propofol	Álcool, depressores do SNC, opioides, anestésicos locais, antidepressivos, antipsicóticos, anti-hipertensivos de ação central, anti-histamínicos, $MgSO_4$ (parenteral)	Podem ocorrer depressão aumentada do SNC e depressão respiratória. Use com cautela, talvez com dosagem reduzida
Barbitúricos, benzodiazepínicos, propofol	Anti-hipertensivos, antipsicóticos, opioides intravenosos, sais de lítio	A administração intravenosa em pacientes que fazem uso destes fármacos pode levar à hipotensão. Use com cautela
Barbitúricos	Acetominofeno, anticoagulantes (orais), β-bloqueadores (exceto congêneres eliminados por via real), carbamazepina, cloranfenicol, cimetidina, corticosteroides, corticotropina, ciclofosfamida, ciclosporina, dacarbazina, digoxina, disopiramida, doxorubicina, doxiciclina, estrogênio e contraceptivos contendo estrogênio, fenoprofeno, griseofulvina, guanfacina, haloperidol, hidantoína, anticonvulsivantes, levotiroxina, metadona, metronidazol, mexiletina, fenotiazinas, quinidina, preparações com teofilina, antidepressivos tricíclicos, ácido valproico, verapamil	Barbitúricos estimulam o metabolismo de muitos fármacos. Evite o uso de múltiplas doses. A administração única de um fármaco de curta ação (p. ex., pentobarbital) não parece ser um problema.
	Antipsicóticos	Tendência aumentada para hipotermia. Avalie a temperatura, se necessário
	Cloranfenicol, metilfenidato, ácido valproico	O metabolismo do barbitúrico é diminuído. Evite o uso de múltiplas doses. Avise ao paciente da possibilidade de sonolência pós-sedação
	Metsuximida	O metabolismo do barbitúrico é diminuído. Evite o uso de múltiplas doses. Avise ao paciente da possibilidade de sonolência pós-sedação
Tiopental, metohexital	Probenecida, sulfonamidas	A ligação diminuída do barbitúrico às proteínas do plasma pode potenciar o efeito anestésico. Use com cautela
Benzodiazepínicos	Anti-histamínicos H_2	Há a absorção lenta do benzodiazepínico. Portanto, avise ao paciente
	Carbamazepina	Metabolismo aumentado de ambos os agentes. Evite o uso de múltiplas doses
	Cimetidina, dissulfiram, fluoxetina, cetoconazol, isoniazida, itraconazol, metoprolol, omeprazol, contraceptivos orais, propranolol, probenecida, ácido valproico	O metabolismo de benzodiazepínicos pode estar diminuído. Lorazepam e oxazepam são menos afetados; evite o uso de múltiplas doses de outros agentes. Avise ao paciente da possibilidade de sonolência pós-sedação
	Levodopa	Efeito terapêutico diminuído da levodopa. Portanto, avise ao paciente
	Amiodarona	Toxicidade cardiovascular aumentada. Evite o uso concomitante
	Digoxina	A taxa de eliminação da digoxina pode estar diminuída. Substitua por benzodiazepínico de ação curta (p. ex., triazolam) e evite o uso de múltiplas doses
Lorazepam	Álcool, escopolamina	Ansiedade aumentada com álcool e comportamento irracional com escopolamina. Evite o uso concomitante
Midazolam, triazolam	Diltiazem, cimetidina, eritromicina, fluoxetina, fluvoxamina, cetoconazol, itraconazol, quinupristina/dalfopristina, nefazodona, verapamil	O metabolismo do midazolam e do triazolam é comprometido. Evite o uso oral concomitante; ou use com cautela
	Clozapina, inibidores de protease de HIV	Podem ocorrer efeitos adversos sérios no SNC. Evite o uso concomitante
Hidrato de cloral	Anisindiona, varfarina	Anticoagulantes orais são deslocados dos locais de ligação proteica, o que pode levar ao sangramento. Evite o uso concomitante
	Álcool	A combinação causa toxicidade cardiovascular e depressão do SNC aumentadas. Evite o uso concomitante

Exemplos comuns de grupo de fármacos listados no Apêndice 1.

α-bloqueadores: doxazosina, fenoxibenzamina, fentolamina, prazosina, terazosina

AINE (anti-inflamatórios não esteroidais): aspirina, diclofenaco, diflunisal, etodolac, fenoprofeno, flurbiprofeno, ibuprofeno, indometacina, cetoprofeno, cetorolaco, meclofenamato, ácido mefenâmico, nabumetona, naproxeno, oxaprozina, piroxicam, sulindaco, tolmetina

Agentes antidiabéticos sulfonilureia orais: clorpropamida, glimepirida, glipizida, gliburida, tolazamida, tolbutamida

Agonistas-antagonistas opioides: buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina, pentazocina

Analgésicos opioides: alfentanila, codeína, di-hidrocodeína, fentanila, hidrocodona, hidromorfona, levorfanol, meperidina, metadona, morfina, oxicodona, oximorfona, remifentanila, sufentanila

Aminoglicosídeos: amicacina, gentamicina, canamicina, neomicina, netilmicina, estreptomicina, tobramicina

Anestésicos inalatórios: desflurano, enflurano, halotano, isoflurano, sevoflurano

Anestésicos locais: amidas: bupivacaína, etidocaína, lidocaína, mepivacaína, prilocaína, ropivacaína; ésteres: benzocaína, cloroprocaína, cocaína, procaína, propoxicaína, tetracaína; combinação: articaína

Antiácidos: hidróxido de alumínio, carbonato de alumínio, óxido de magnésio, magaldrato, carbonato de cálcio, bicarbonato de sódio

Anticolinesterases: ambenônio, donepezil, ecotiofato, edrofônio, galantamina, isoflurofato, neostigmina, fisostigmina, piridostigmina, rivastigmina, tacrina

Anticoagulantes e trombolíticos: anticoagulantes: anisindiona, enoxaparina, heparina, varfarina; trombolíticos: alteplasa, anistreplasa, estreptoquinase, uroquinase

Antidepressivos: bupropiona, fluoxetina, inibidores da MAO, paroxetina, sertralina, trazodona, antidepressivos tricíclicos, venlafaxina

Antidepressivos tricíclicos: amitriptilina, amoxapina, clomipramina, desipramina, doxepina, imipramina, nortriptilina, trimipramina

Antidiarreicos: subsalicilato de bismuto, difenoxina, difenoxilato, loperamida

Anti-histamínicos: anti-histamínicos H_1: bronfeniramina, clorfeniramina, difenidramina, prometazina, pirilamina, tripelenamina, triprolidina; anti-histamínicos H_2: cimetidina, famotidina, nizatidina, ranitidina

Anti-hipertensivos: inibidores da ECA, aliquirena, bloqueadores de receptores de angiotensina II, bloqueadores neurais adrenérgicos, α-bloqueadores, β-bloqueadores, bloqueadores de canais de cálcio, anti-hipertensivos de ação central, diuréticos, hidralazina, mecamilamina, metirosina, minoxidil

Anti-hipertensivos de ação central: clonidina, guanabenzo, guanfacina, metildopa

Antimuscarínicos: atropina, benztropina, clidinio, darifenacina, diciclomina, flavoxato, glicopirrolato, metantelina, oxibutinina, propantelina, solifenacina, tolterodina, trihexifenidil

Antipsicóticos: aripiprazol, clorpromazina, clorprotixeno, clozapina, haloperidol, olanzapina, perfenazina, proclorperazina, quetiapina, risperidona, tioridazina

β-bloqueadores: acebutolol, atenolol, betaxolol, bisoprolol, carteolol, carvedilol, labetalol,** metoprolol, nadolol, pindolol, propranolol, sotalol, timolol

Barbitúricos: amobarbital, butabarbital, mefobarbital, metohexital, pentobarbital, fenobarbital, secobarbital, tiamilal, tiopental

Benzodiazepínicos: alprazolam, clordiazepoxido, clonazepam, clorazepato, diazepam, estazolam, flurazepam, halazepam, lorazepam, midazolam, oxazepam, prazepam, quazepam, temazepam, triazolam

Bloqueadores de canais de cálcio: anlodipino, diltiazem, felodipino, isradipino, nicardipino, nifedipino, verapamil

Bloqueadores de receptor de angiotensina II: candesartana, eprosartana, irbesartana, losartana, olmesartana, telmisartana, valsartana

Bloqueadores neurais adrenérgicos: alseroxilona, deserpidina, guanadrel, guanetidina, rauvolfia, rescinamina, reserpina

Cefalosporinas: cefaclor, cefixima, cefotaxima, cefoxitina, ceftazidima, ceftriaxona, cefalexina, cefalotina

Corticosteroides: cortisona, dexametazona, hidrocortisona, metilprednisolona, prednisolona, predinisona, triancinolona

Depressores do SNC: acetilcarbromal, barbitúricos, benzodiazepínicos, relaxantes musculares de ação central, hidrato de cloral, etclorvinol, eszopiclona, etinamato, etomidato, glutetimida, anestésicos inalatórios, cetamina, meprobamato, metiprilona, óxido nitroso, paraldeído, propofol, propiomazina, zaleplona, zolpidem

Diuréticos: amilorida, bumetanida, clorotiazida, clortalidona, ácido etacrínico, furosemida, hidroclorotiazida, espironolactona, torsemida, triantereno

Fármacos antiarrítmicos: amiodarona, β-bloqueadores, diltiazem, disopiramida, dofetilida, flecainida, ibutilida, mexiletina, procainamida, propafenona, quinidina, verapamil

Fármacos derivados do ergot: di-hidroergotamina, ergotamina, mesilatos ergoloides, metisergida

Inibidores da ECA (inibidores da enzima conversora de angiotensina): benazepril, captopril, enalapril, fosinopril, lisinopril, moexipril, perindopril, quinapril, ramipril, trandolapril

Inibidores da MAO: isocarboxazida, fenelzina, tranilcipromina

Inibidores de anidrase carbônica: acetazolamida, diclorfenamida, metazolamida

Inibidores de HMG-CoA redutase: atorvastatina, fluvastatina, lovastatina, pravastatina, rosuvastatina, sinvastatina

Inibidores de protease de HIV: atazanavir, darunavir, fosamprenavir, indinavir, lopinavir/ritonavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, tipranavir

Macrolídeos: azitromicina, claritromicina, diritromicina, eritromicina, troleandomicina

Penicilinas: amoxicilina, ampicilina, carbenicilina, dicloxacilina, meticilina, mezlocilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, ticarcilina

Relaxantes musculares de ação central: carisoprodol, clorfenesina, clorzoxazona, ciclobenzaprina, metocarbamol, orfenadrina, baclofeno

Sulfonamidas: sulfacitina, sulfadiazina, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol

Tetraciclinas: demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina

Vasoconstritores adrenérgicos: epinefrina, levonordrefina, norepinefrina

**Também α_1-bloqueadores.

APÊNDICE 2

Glossário de Abreviações

–	negativo
←	aumento/acréscimo/maior
↓	diminuição/decréscimo/menor
µ	micro (10^{-6})
β-arr	β-arrestina
µl, µL	microlitro
≈	aproximadamente
+	positivo
<	menor que
=	Igual
>	maior que
♀	feminino
♂	masculino
1,25[OH]D	1,25-diidroxicolecalciferol, calcitriol
25[OH]D	calcifediol
3-TC	lamivudina (2',3'-didesoxi-3'-tiacitidina)
5-FdUTP	5-fluordesoxiuridina trifosfato
5-FU	fluoruracila
5-FudR	floxuridina
5-HIAA	ácido 5-hidroxindolacético
5-HT	5-hidroxitriptamina (serotonina)
5-HTT	transportador de 5-hidroxitriptamina
6-APA	ácido 6-β-aminopenicilânico
6-MNA	ácido 6-metoxi-2-naftilacético
A	atto (10^{-18})
Å	ångstrom
A_1, A_2, A_3	receptores de adenosina
AAOS	American Academy of Orthopaedic Surgeons
AAS	ácido acetilsalicílico
AAT	α_1-antitripsina
ABC	cassete de ligação de ATP
AC	esquema doxorrubicina-ciclofosfamida (na quimioterapia auxiliar do câncer de mama)
ACB	bactérias revestidas de anticorpos (*antibody-coated bacteria*)
Ach	acetilcolina
AchE	acetilcolinesterase
AchR	receptor de acetilcolina
ACO	anticoncepcionais orais
ACP	analgesia controlada pelo paciente
ACTH	hormônio adrenocorticotrófico
ACV	ângulo costovertebral
ad lib	à vontade, tanto quanto desejado (*ad libitum*)
AD_5	dextrose 5% em água
ADA	American Dental Association
ADH	hormônio antidiurético (*antidiuretic hormone*)
ADP	5'-difosfato de adenosina
ADX	absorciometria de raios X de dupla energia
AED	medicamento antiepiléptico (*anti-epyleptic drug*)
AESP	atividade elétrica (do coração) sem pulso
AF	antecedentes familiares
$AgNO_3$	nitrato de prata
AHA	American Heart Association
AHPA	American Herbal Products Association
AIDS	síndrome da imunodeficiência adquirida (*acquired immunodeficiency syndrome*)
AIE	anti-inflamatório esteroidal
AINE	anti-inflamatório não esteroidal
Al^{3+}	íon alumínio
ALA	ácido δ-aminolevulínico
ALT	alanina aminotransferase (antigo GPT, transaminase glutâmico-pirúvica)
am	antes das 12 h (*antemeridian*)
AMA	American Medical Association
AMP	adenosina 5´-monofosfato
amp.	ampola
AMPA	propionato de α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol
AMPc	adenosina 3',5'-monofosfato cíclico
AMPT	α-metilparatirosina
ANOVA	análise de variância
ANVISA	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
AP	antecedentes pessoais
AP	anteroposterior
AP-1	proteína ativadora 1
AR	artrite reumatoide
Ara-A	vidarabina, adenosina arabinosídeo
ARA-C	citosina arabinosídeo (citarabina)
ara-g	análogo 9-beta-D-arabinofuranosilguanina
ARJ	artrite reumatoide juvenil
ASA	American Society of Anesthesiologists
ASC	área de superfície corporal
ASC	apneia de sono central
ASI	atividade simpaticomimética intrínseca
ASO	apneia de sono obstrutiva
AST	aspartato aminotransferase (antigo TGO, transaminase glutâmico-oxalacética)
ATIII	antitrombina III
ATM	articulação temporomandibular
ATP	trifosfato de adenosina; adenosina 5´-trifosfato

[i]Nota da Revisão Científica: A citação de abreviaturas próprias de especialidades médicas no Brasil foi enriquecida com base no texto de Wells BG, DiPiro JT, Schwinghammer TL & Hamilton CW (eds.) – *Manual de Farmacoterapia*, 6a. ed. McGraw-Hill (revisão de Almir Lourenço da Fonseca), São Paulo, 2006.

ATPase	adenosina trifosfatase
AV	atrioventricular, arteriovenoso
AV	(nó) atrioventricular
AVC	acidente vascular cerebral
AVE	acidente vascular encefálico
AZT	zidovudina (azidotimidina)
Ba	bário
BAAR	bacilos álcool-ácido resistentes (em teste diagnóstico para tuberculose)
BB	betabloqueador
BCC	bloqueador dos canais de cálcio
BCG	bacilo de Calmette-Guérin
BCNU	carmustina (bis-cloronitrosoureia)
BCR	receptor do antígeno de células β
bcr	região de quebra de cluster
BDP	dipropionato de beclometasona
BEG	bom estado geral
BFA	bisfenol A
bFGF	fator de crescimento fibroblástico básico (*basic fibroblastic growth factor*)
BGTI	inibidor talâmico de gânglios da base (*basal ganglia-thalamic inhibitor*)
BHE	barreira hematoencefálica; barreira sangue-cérebro
BIA	análise de bioimpedância (*bioimpedance analysis*)
BIA	balão intra-aórtico
Bis-GMA	bisfenol A glicidilmetacrilato
BMD	dipropionato de beclometasona (*beclomethasone dipropionate*)
BMP	monopropionato de beclometasona (*beclomethasone monopropionate*)
BoNT-A	toxina botulínica tipo A
BoNT-B	toxina botulínica tipo B
BR	bloqueio de ramo
BRA	bloqueadores dos receptores de angiotensina II
BRD	bloqueio do ramo direito
BRE	bloqueio de ramo esquerdo
BSAC	British Society for Antimicrobial Chemotherapy
BuChE	butirilcolinesterase (pseudocolinesterase, ou colinesterase plasmática)
BUN	nitrogênio ureico sanguíneo
BZ_1, BZ_2	receptores de benzodiazepínicos
BZD	benzodiazepínico(s)
C	centígrados
C_1, $C_{2, \ldots}$	vértebras cervicais: 1a, 2a,...
C6	hexametônio
CA	câncer/carcinoma
Ca^{++}, Ca^{2+}	íon cálcio
CAA	aminoácidos cristalinos (*crystaline aminoacids*) em nutrição parenteral
CAD	cetoacidose diabética
CAF	esquema ciclofosfamida-doxorrubicina-fluoruracila (na quimioterapia auxiliar do câncer de mama)
CAM	concentração alveolar mínima (para anestésicos inalatórios)
CAP	contração atrial prematura
CARS	síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (*compensatory antiinflammatory response syndrome*)
CAS	concentração de álcool no sangue
cc	centímetro cúbico
CCD	cardioversão por corrente direta
CCE	cuidados cardiovasculares de emergência
CCNU	lomustina, *N*-(2-cloroetil)-*N'*-cicloexil-*N*-nitrosoureia
CCR5	receptor 5 de quimiocinas cisteína-cisteína (*cysteine-cysteine chemokine receptor 5*)
CD	*cluster* de diferenciação
CD40L	ligante de CD40
CDC	Center for Diseases Control and Prevention (USA)
CDI	cardioversor (desfibrilador) automático implantável
CDK	quinase dependente de ciclina
Cdk5	quinase 5 dependente de ciclina
CEA	antígeno carcinoembrionário (*carcinoembryonic antigen*)
CEF	esquema ciclofosfamida-epirrubicina-fluoruracila (na quimioterapia auxiliar do câncer de mama)
CETP	proteína de transferência de éster de colesterol (*cholesteryl ester transfer protein*)
CG	gonadotrofina coriônica (*chorionic gonadotropin*)
CGRP	peptídeo relacionado com o gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*)
ChAc	colina acetilase
CHCM	concentração de hemoglobina corpuscular média
CI	cardiopatia isquêmica (ou DC)
CID	coagulação intravascular disseminada/coagulopatia
CID	Código Internacional de Doenças
CK-MB	fração miocárdica da creatina quinase
CL	depuração (*clearance*) corporal total
Cl^-	íon cloreto
CL_{Cr}	depuração (*clearance*) de creatinina
Cm	centímetro
CMF	esquema ciclofosfamida-metotrexato-fluoruracila (na quimioterapia auxiliar do câncer de mama)
CMV	citomegalovírus
cNOS	óxido nítrico sintase constitutiva
CO	monóxido de carbono
CO_2	dióxido de carbono, gás carbônico
CoA	coenzima A
CO-Hb	carboxiemoglobina
COMT	catecol-O-metiltransferase
COX	ciclo-oxigenase
CPK	creatina fosfoquinase (*creatine phosphokinase*)
CPM	colite pseudomembranosa (associada ao *Clostridium difficile*)
CPR	reanimação cardiopulmonar (*cardiopulmonary reanimation*)
CQ	circunferência do quadril (em avaliação de obesidade)
CRA	complexo relacionado com a AIDS
CRH	hormônio liberador de corticotrofina (*corticotropin-releasing hormone*)
CTLA-4	antígeno-4 citotóxico associado a linfócitos T (*cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4*)
CTZ	zona do gatilho quimiorreceptora (*chemoreceptor trigger zone*)
CV	cardiovascular
CV	capacidade vital
CVF	capacidade vital forçada
CVP	complexos ventriculares prematuros
CXCR4	receptor 4 da β-quimiocina
CYP	citocromo P450
Cys	cisteína, cisteinil
cysLTS	cisteinil-leucotrienos
D	dopamina (receptor)
D	direito
d, Kd	dalton, quilodalton
d4T	estavudina (2'-3'-didesidro-2'-3'-didesoxitimidina)
DA	doença de Alzheimer
DAC	doença arterial coronariana
DAE	desfibrilador automático externo
DAG	diacilglicerol
DAT	transportador de dopamina (*dopamine transporter*)

DAV	dispositivo de assistência ventricular (no tratamento da IC)
DC	débito cardíaco
DC	doença coronariana (ou CI)
DCO	doença cardíaca orgânica
DD	diagnóstico diferencial
DDA, DDAH	distúrbio de déficit de atenção, distúrbio de déficit de atenção com hiperatividade
DDAVP	desmopressina (1-desamino-8-D-arginina vasopressina)
ddC	zalcitabina (2'-3'-didesoxicitidina)
ddI	didanosina
DDT	diclorodifenil-tricloroetano
DE	disfunção erétil
DES	dietilestilbestrol
DEV	dispositivos de ereção a vácuo
DFP	isoflurofato (antigo diisopropilfluorofosfato)
DHFR	diidrofolato redutase
DHT	diidrotaquisterol
DHT	diidrotestosterona
D_I, D_{II}, D_{III}...	derivações I, II, III... do eletrocardiograma
DIT	diiodotirosina
DIU	dispositivo intrauterino
DM	*diabetes mellitus*
DMG	*diabetes mellitus* gestacional
DMO	densidade mineral óssea
DMPP	dimetilfenilpiperazina
DMSO	dimetil sulfóxido
DMT	dimetiltriptamina
DNA	ácido desoxirribonucleico
DNAc	DNA complementar
DNIS	dinitrato de isossorbida
Dopa (DOPA)	diidroxifenilalanina
DPC	diálise peritonial crônica
DPOC	doença pulmonar obstrutiva crônica
DPP	doença de Parkinson primária
DPP-4	dipeptidil peptidase 4
DPT	vacina tríplice: difteria, pertussis e tétano
DRC	doença renal crônica
DREF	doença renal em estágio final
DRGE	doença de refluxo gastroesofágico
DST	doenças sexualmente transmissíveis
DT	*delirium tremens*
DT_{50}	dose terapêutica 50%
DTC	*Doppler* transcraniano
DTIC	docarbazina (5-(3,3-dimetil-1-triazenil)imidazol-4-carboxamida)
DVM	doença da valva mitral
E	esquerdo
EACA	ácido ε-aminocaproico
EAEC	*Escherichia coli* enteropatogênica
EAS	elementos anormais e sedimentoscopia na urina
EATT	transportador de aminoácidos excitatórios (*excitatory aminoacid transporter*)
EAV	escala analógica visual (para a dor)
EB	endocardite bacteriana
EBAS	endocardite bacteriana subaguda
EBV	vírus Epstein-Barr
EC	exames complementares
ECA	enzima conversora de angiotensina
ECG	eletrocardiograma, eletrocardiografia
ECL	célula enterocromafim-símile (*enterochromaffin-like cell*)
ECO	ecocardiograma
ECT	eletroconvulsoterapia bilateral
ED_{50}	dose eficaz 50%
EDRF	fator relaxante derivado do endotélio (*epithelium-derived relaxing factor*)
EDTA	ácido etilenodiaminotetracético
EEF	estudos eletrofisiológicos
EEG	eletroencefalograma, eletroencefalografia
EEI	esfíncter esofágico inferior
EFA	ácidos graxos essenciais (*essential fatty acids*)
EGb 761	extrato de *Gingko biloba*
EGFR	receptor do fator de crescimento epidérmico (*epidermal growth factor receptor*)
EGFR-TK	receptor do fator de crescimento epidérmico - tirosina quinase (*epidermal growth factor receptor - tyrosine kinase*)
EHEC	*Escherichia coli* êntero-hemorrágica
EI	endocardite infecciosa
EIEC	*Escherichia coli* enteroinvasora
ELA	esclerose lateral amiotrófica
elf-2	fator de iniciação eucariótico (*eukaryotic initiation factor*)
ELISA	ensaio (eletroforese) de imunoabsorbância acoplado a enzima (*enzyme-linked immunosorbent assay*)
EMB	etambutol (em terapia antituberculose)
EME	estado de mal epiléptico
EMECG	estado de mal epiléptico, forma convulsiva generalizada
EMENC	estado de mal epiléptico, forma não convulsiva
EMG	eletromiograma
ENF	emaranhados neurofibrilares (em doença de Alzheimer)
ENG	eletronistagmograma
EOG	eletro-oculograma
EP	embolia pulmonar
EP, EPM	erro-padrão, erro-padrão da média
EPO	eritropoitina
EPS	síndrome extrapiramidal (*extrapyramidal syndrome*)
EPSP	potencial excitatório pós-sináptico (*excitatory post-synaptic potential*)
Eq	equivalente, equilíbrio
ETE	ecocardiograma transesofágico
ETEC	*Escherichia coli* enterotoxigênica[ii]
ETR	exame de toque retal
ETT	ecocardiograma transtorácico
f	femto (10^{-15})
F^-	íon flúor
FA	fibrilação (ou *flutter*) atrial
FAN	anticorpo antinuclear (fator antinúcleo)
FBR	fígado, baço, rim
FC	frequência cardíaca
FDA	U.S. Food and Drug Administration (Agência regulatória de alimentos e drogas dos EUA)
FE	fração de ejeção (cardíaca)
Fe^{2+}	íon ferro (ferroso, reduzido)
Fe^{3+}	íon ferro (férrico, oxidado)
FEP	fluxo expiratório de pico
FFA	flúor fosfato acidulado
FGA	antipsicóticos de primeira geração (*first-generation antipsychotics*)
FKBP	proteína ligante de tacrolimo (*tacrolimus-binding protein*)
FMCD	fármacos modificadores do curso da doença (no tratamento da AR)
FMO	flavina mono-oxigenase
FR	frequência respiratória
FRAP	proteína associada a FKBP-rapamicina (*FKBP-rapamicin—associated protein*)
FSH	hormônio foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*)

[ii] **Nota da Revisão Científica:** Atualmente considerada como a causa mais comum da diarreia do viajante.

FTA-Abs	anticorpo fluorescente de treponema, absorvido (*fluorescent treponemal antibody, absorbed*)
FUTP	5' fluoridina trifosfato
FV	fibrilação ventricular; frequência ventricular
G	giga (10^9)
G6PD	glicose-6-fosfato desidrogenase
GABA	ácido γ-aminobutíruco
GAT	transportador GAMA (*GAMA transporter*)
GC	gliconato de clorexidina
G-CSF	fator estimulante de colônia de granulócitos (filgrastina) (*granulocyte colony stimulant factor*)
GDP	difosfato de guanosina
GDS	escala de deterioração global (*global deterioration scale*) no estadiamento da doença de Alzheimer
gel	gel (estado de organização de fosfolipoproteínas de membrana)
GGT	γ-glutamil transpeptidase
GH	hormônio de crescimento (*growth hormone*)
GHB	γ-hidroxibutirato[iii]
GHRF	fator de liberação do hormônio do crescimento (*growth hormone releasing factor*)
GI	gastrointestinal
GILZ	proteína zíper de leucina induzida por glicocorticoides (*glucocorticoid-induced leucine zipper protein*)
GIP	polipeptídeo insulinotrófico glicose-dependente (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*)
Gla	ácido γ-carboxiglutâmico aminoterminal
GLP-1	peptídeo 1 glucagon-símile (*glucagon-like peptide 1*)
GLSA	glicopeptídeo de *Staphylococcus aureus* (*glycopeptide Staphylococcus aureus*)
Glut 4	transportador de glicose 4
GlyT	transportador de glicina
GM-CSF	fator estimulador de colônia de granulócitos e macrófagos (sararamostim) (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*)
GMP	guanosina 3´-monofosfato
GMPc	guanosina 3´,5´-monofosfato cíclico
GNA	glomerulonefrite aguda
GNC	glomerulonefrite crônica
GnRH	hormônio liberador da gonadotrofina (*gonadotropin releasing hormone*)
GPCR	receptor ligado à proteína G (*G protein-coupled receptor*)
GPT	transaminase glutâmico-pirúvica (*ver* ALT)
GRIP-1	proteína 1 de interação com o receptor de glicocorticoides (*glucocorticoid receptor interacting protein 1*)
GRK	quinase de receptor acoplado à proteína G (*G protein-coupled receptor kinase*)
GSK-3β	glicogênio sintase quinase 3β (*glycogen synthase kinase-3*β)
GTC	convulsões tônico-clônicas generalizadas
GTP	guanosina 5'-trifosfato
GU	genitourinário
GUNA	gengivite úlcero-necrosante aguda
h	hora
H^+	íon hidrogênio
H_1, H_2, H_3	receptores de histamina
H_2O	água
H_2O_2	peróxido de hidrogênio
HAV	vírus da hepatite A
Hb, Hgb	hemoglobina
HbA_1	hemoglobina a_1
HBP	hipertrofia benigna da próstata
HBPM	heparina(s) de baixo peso molecular
HbS, HbSS	Um ou dois genes para hemoglobina S
HBV	vírus da hepatite B
HC	hemograma completo
hCG	gonadotrofina coriônica humana (*human chorionic gonadotropin*)
HCl	ácido clorídrico
HCM	hemoglobina corpuscular média
Hct	hematócrito
HCV	vírus da hepatite C
HD	hipótese(s) diagnóstica(s)
HDA	história da doença atual
HDL	lipoproteína de alta densidade (*high-density lipoprotein*)
HDV	vírus da hepatite delta
HEPA	(filtros de) partículas aéreas de alta eficiência (*high efficiency particulate air*)
HETE	ácido hidroxieicosatetroenoico
HEV	vírus da hepatite E
Hg^+	íon mercuroso
Hg^{2+}	íon mercúrico
Hg^0	mercúrio elementar, mercúrio metálico
HGPRT	hipoxantina-guanina fosforribosil transferase (*hypoxantine-guanine phosphorybosyl transferase*)
HHA	(eixo) hipotálamo-hipófise-adrenal[iv]
HIO	ácido hipoiodoso
HIV	vírus da imunodeficiência humana (*human immunodeficiency virus*)
HLA	antígeno leucocitário humano (*human leukocyte antigen*)
HLT	toxina termolábil de *E. coli* (*heat-labile toxin*)
HMG-CoA	3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A
HMWK	cininogênio de alto peso molecular (*high molecular-weight kininogen*)
HNF	heparina não fracionada
HPB	hiperplasia prostática benigna
HPMA	história pregressa da moléstia atual
HPV	papilomavírus humano
HRB	Hiper-reatividade brônquica
HST	toxina termoestável de *E. coli* (*heat-stable toxin*)
HSV	vírus herpes simples
HVE	hipertrofia ventricular esquerda
Hz	hertz
HZV	herpes zoster vírus
I^-	íon iodeto
IA	(via) intra-articular
IAM	infarto agudo do miocárdio
IBD	doença intestinal inflamatória (*inflammatory bowel disease*)
IC	insuficiência cardíaca
IC	índice de cor; índice cardíaco; índice de confiança (estatística)
IC/IMC	imunidade celular/imunidade mediada por células
ICC	insuficiência cardíaca congestiva
ICP	intervenção coronariana percutânea
Id	identificação (do paciente)
IDA	investigação sobre os diversos aparelhos
IDM	inalador dosimetrado
IFP	(articulação) interfalangiana proximal
Ig	imunoglobulina
IgA	imunoglobulina gama A
IgD	imunoglobulina gama D
IgE	imunoglobulina gama E
IGF	fator de crescimento insulina-símile (*insulin-like growth factor*)

[iii] **Nota da Revisão Científica:** Também chamado de "droga do encontro-estupro".

[iv] **Nota da Revisão Científica:** Mantém-se "A" (por "adrenal") como constituinte costumeiro da sigla, mesmo com a recomendação da *Nomina Anatomica* vigente substituindo o nome da glândula por "supra-renal".

IGF-I	fator de crescimento semelhante à insulina (*insulin-like growth fator I*)
IgG	imunoglobulina gama G
IgM	imunoglubulina gama M
IL	interleucina
IL-1	interleucina 1
IL-1R	receptor de interleucina 1
IL-1RA	antagonista do receptor de interleucina 1
IL-2	interleucina 2
IL-3	interleucina 3
ILC	infecção no local da cirurgia
IM	intramuscular
IM	infarto do miocárdio
IMAO	inibidor(es) da monoamino-oxidase
IMC	índice de massa corporal
INF	interferona
INF-γ	gamainterferona
INH	isoniazida (*isonicotinylhydrazine*) (em terapia antituberculose)
iNOS	óxido nítrico sintase induzível
INR	*International Normalized Ratio* (para correção do tempo de protrombina)
IP	inibidor de protease (em terapia antiviral)
IP_2	inositol bisfosfato
IP_3	inositol 1,4,5-trifosfato
IPG	inositol fosfoglicano
IPTM	infecções de pele e tecidos moles
IRA	insuficiência respiratória aguda
IRA	insuficiência renal aguda
IRC	insuficiência renal crônica
IRVP	índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	índice de resistência vascular sistêmica
ISRS	inibidor seletivo da recaptura de serotonina
IT	índice terapêutico
ITU	infecção(ões) do trato urinário
IU	incontinência urinária
IUE	incontinência urinária por esforço
IUU	incontinência urinária por urgência
IV	intravenoso
IVS	índice de volume sistólico
J	joule
K	constante
K^+	íon potássio
K_A	constante de associação
K_a	constante de dissociação do ácido conjugado (conceito de ácidos e bases de Brönsted)
K_b	constante de dissociação da base conjugada (conceito de ácidos e bases de Brönsted)
K_D	constante de dissociação
kDa	quilodaltons
Kg, kg	quilograma
KGD	sequência lisina-glicina-ácido aspártico
L, l	litro
L_1, L_2, ...	vértebras lombares: 1, 2,...
LAP	leucina aminopeptidase
LAP	fosfatase alcalina de leucócitos (*leukocyte alkaline phosphatase*)
lb	libra
LCR	líquido cefalorraquidiano, líquor
LD_{50}	dose letal 50%
LDH	desidrogenase lática (lactato desidrogenase)
LDL	lipoproteína de baixa densidade (*low-density lipoprotein*)
L-dopa	levodopa
LEC	líquido extracelular
LEOC	litotripsia extracorpórea por ondas de choque
LES	lúpus eritematoso sistêmico
LFA-1	antígeno-1 associado à função leucocitária (*leukocyte function antigen-1*)
LGV	linfogranuloma venéreo
LH	hormônio luteinizante (*luteinizing hormone*)
LHRH	hormônio liberador do hormônio luteinizante (*luteinizing hormone releasing hormone*)
Li^+	íon lítio
LIC	líquido intracelular
LLA	leucemia linfocítica aguda
LLC	leucemia linfática/linfocítica crônica
LMA	leucemia monocítica aguda
LMC	leucemia mielogênica/mielocítica crônica
LOX	lipoxigenase
LSD	dietilamida do ácido lisérgico
LT	leucotrieno
LTB4	leucotrieno B_4
LTC	líquido transcelular
M	mili (10^{-3})
M	mega (10^6)
M	receptor muscarínico (proteína)
M	notação para a presença ou ausência de metástases a distância (no estadiamento do câncer)
Mab	anticorpo monoclonal (*monoclonal antibody*)
MAC	complexo *Mycobacterium avium* (em complicações infecciosas pelo HIV) (*M. avium complex*)
MAO	monoamino-oxidase
MC	massa corporal
MCF	(articulações) metacarpofalangianas
mcg[v], μg	micrograma
mChR	receptor muscarínico colinérgico (*muscarinic cholinergic receptor*)
MCM	massa corporal magra
MCP-1	proteína-1 quimiotáxica de monócitos (*monocyte chemoattractive protein-1*)
m-CPP	m-clorofenilpiperazina (*m-chlorophenylpiperazine*)
M-CSF	fator estimulante de colônias de monócitos/macrófagos (*monocyte/macrophage colony-stimulant factor*)
MDA	3,4-metilenodioxi-anfetamina
MDMA	3,4-metilenodioxi-metanfetamina (*Ecstasy*)
MDR-1	proteína-1 de resistência a múltiplos fármacos (*multidrug resistance protein-1*)
MEG	mau estado geral
MEM	miniexame do estado mental (de Folstein)
mEq	miliequivalente
metaHb, mHb	metaemoglobina
MFP	monofluorfosfato de sódio
MG	*miastenia gravis*
mg	miligrama
Mg^{2+}	íon magnésio
MGluR	receptor de glutamato metabotrópico (*metabotropic glutamate receptor*)
MHC	complexo de histocompatibilidade principal (*major histocompatibility complex*)
MHPG	3-metoxi-4-hidroxifenilglicol
MIC	concentração inibitória mínima (para antibióticos) (*minimal inhibitory concentration*)
MIT	monoiodotirosina
ml, mL	mililitro
MLC	concentração letal mínima (para antibióticos) (*minimal lethal concentration*)
mm	milímetro
MMA	ácido metilmalônico
MMI	metimazol

[v]**Nota da Revisão Científica:** Apesar de "mcg" como abreviatura de *micrograma* estar em contínua vulgarização, deve-se procurar evitar esta forma um tanto abstrusa (racionalmente, "mcg" seria "milicentigrama", de significado complexo).

MMP	metaloproteinase(s)
MNIS	mononitrato de isossorbida
mOsm	miliosmol, miliosmolar
MODS	síndrome de disfunção múltipla de órgãos (*multiorgan dysfunction syndrome*)
MOR	movimento rápido dos olhos (sono de)
MPHG	3-metil-4-fenilpiridina
MPP^+	1-metil-4-fenilpiridina
MPTP	1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina
MRCoNS	estafilococos meticilina-resistentes, coagulase negativos (*methicillin-resistant, coagulase-negative staphylococci*)
MRSA	*Staph. aureus* resistente à meticilina (*methicillin-resistant Staphylococcus aureus*)
MSSA	*Staph. aureus* sensível à meticilina (*methicillin-sensitive Staphylococcus aureus*)
MTF	(articulações) metatarsofalangianas
MTIC	monometil 5-triazinoimidazol carboxamida
MTX	metotrexato
MV_{O2}	demanda miocárdica de oxigênio
n	nano (10^{-9})
N	nicotínico (receptor); nitrogênio
$N_{1–3}$	notações para a presença e extensão de envolvimento de linfonodos (no estadiamento do câncer)
N_2O	óxido nitroso
Na^+	íon sódio
Na^+,K^+-ATPase	adenosina trifosfatase ativada por Na^+e K^+
NAD (NADH)	nicotinamida adenina dinucleotídeo (reduzido)
NADP (NADPH)	nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (reduzido)
NAM	ácido n-acetilmurâmico
NAPA	n-acetilprocainamida
NAPQI	n-acetil-p-benzoquinonaimina
NE	norepinefrina
NE	nutrição enteral
NF-κB	fator nuclear kapa-*B* (*nuclear factor kappa-B*)
NF-ATc	componente citoplasmático do fator nuclear de células T ativadas (*cytoplasmic component of nuclear factor of activated T cells*)
NF-ATn	componente nuclear de fator nuclear de células T ativadas (*nuclear component of nuclear factor of activated T cells*)
Ng	receptor nicotínico de gânglios
NK	células citotóxicas (*natural killer*)
N_M	nicotínico (receptor), tipo muscular
N_m	receptor nicotínico na junção neuromuscular
NMDA	N-metil-D-aspartato
N_N	nicotínico (receptor), tipo neural
N_n	receptor nicotínico em células pós-ganglionares
NNRTI	inibidores de transcriptase reversa que não têm base de nucleotídeos ou nucleosídeos (*nonnucleotide-based reverse transcriptase inhibitors*)
NOS	óxido nítrico sintase
NP	nutrição parenteral
NPH (insulina)	insulina NPH (*neutral protamine Hagedorn*)
NPP	nutrição parenteral periférica
NPT-1	transportador-1 de Na^+/fosfato
NPY	neuropeptídeo Y
NRTI	inibidores de transcriptase reversa à base de nucleotídeos ou nucleosídeos (purínicos ou pirimidínicos) (*nucleotide-based reverse transcriptase inhibitors*)
NSTEMI	SCA sem elevação do segmento ST do ECG
NTA	necrose tubular aguda
NTG	nitroglicerina
O/A	óleo/água (coeficiente de partição)
O_2	oxigênio
O_3	ozônio
OA	osteoartrite
OAE	oblíquo anterior esquerdo
OLE	oxibutinina de liberação estendida (no tratamento da IUU)
OLI	oxibutinina de liberação imediata (no tratamento da IUU)
OMPA	octametil pirofosfamida
OmpF	proteína externa de membrana F (*outer membrane protein F*)
OMS	Organização Mundial da Saúde
P	para (posição em estrutura molecular)
P	receptor peptidérgico, receptor de purina
P	probabilidade (estatística)
P	pico (10^{-12})
P	peso
p (como em pH e pK_a)	colog, logaritmo negativo
p.o.	por boca (*per os*); via oral
PA	pressão arterial
PABA	ácido *p*-aminobenzoico
Pa_{CO_2}	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAF	punção por agulha fina
PAF	fator ativador de plaquetas (*platelet activating factor*)
PAF	polipose adenomatosa familiar
PAH	ácido *p*-aminoipúrico (*p-aminohyppuric acid*)
PAI-1	inibidor do ativador de plasminogênio tipo 1 (*plasminogen activator inhibitor type 1*)
PAM	pressão arterial média
Pa_{O_2}	pressão parcial de oxigênio no sangue arterial
PAP^2	pressão arterial pulmonar
Pap S	esfregaço de Papanicolaou
PAPM	pressão arterial pulmonar média
PAR	receptor ativado por protease (*protease-activated receptor*)
PAS	ácido p-aminossalicílico
PAS	pressão arterial sistólica
PBA	prostatite bacteriana aguda
PBC	prostatite bacteriana crônica
PBI	iodo ligado a proteína (*protein-bound iodine*)
PCA	proteína C ativada
PCN	peso corporal normal
PCP	fenilciclidina (*pó-de-anjo*)
CRP	proteína C-reativa (*C-reactive protein*)
PCR	(técnicas de) reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*)
PCR-RT	reação de cadeia de polimerase transcriptase reversa
PDGF	fator de crescimento derivado de plaquetas (*platelet-derived growth factor*)
PEG	polietilenoglicol
PEG-MCDF	fator de crescimento e desenvolvimento de megacariócitos peguilados (*pegylated megakaryocyte growth and development factor*)
PEPS	potencial excitatório pós-sináptico
PET	tomografia por emissão de pósitrons (*positron emission tomography*)
PF-3	fator de plaquetas 3 (*platelet fator 3*)
PG	Prostaglandina
PGG_2, PGH_2	prostaglandina endoperóxidos
PGI_2	prostaciclina (prostaglandina I_2)
pH	cologaritmo da concentração hidrogeniônica (índice de acidez)
PIA	proteína inibidora da apoptose
PIO	pressão intraocular
PIP_2	fosfatidilinositol 4-5-bifosfato
PIPS	potencial inibitório pós-sináptico

pK_a	colog da constante de dissociação do ácido conjugado (conceito de ácidos e bases de Brönsted)
pK_b	colog da constante de dissociação da base conjugada (conceito de ácidos e bases de Brönsted)
pK_D	logaritmo negativo da constante de dissociação
PL	perfil lipídico
PLC	fosfolipase C (*phospholipase C*)
plgR	receptor polimérico de imunoglobulina (*polymeric immunoglobulin receptor*)
PM	peso molecular
pm	após as 12 h (*postmeridian*)
PMN	polimorfonuclear (leucócito)
PN	placas neuríticas (em doença de Alzheimer)
PNB	peptídeo natriurético B
PNMT	feniletanolamina-N-metiltransferase
PO	pós-operatório
POAP	pressão de oclusão da artéria pulmonar
$PPAR_\alpha$	receptor α ativado por proliferadores peroxissômicos (*peroxisomal proliferators—activated receptor* α)
PPC	pneumonia por *Pneumocystis carinii*
PPD	derivado de proteína purificada (em teste diagnóstico para tuberculose (*purified protein derivative*); tuberculina
PPE	profilaxia pós-exposição (ao HIV)
ppm	partes por milhão
PPSI	potencial pós-sináptico inibitório
PPTM	potenciais de placa terminal em miniatura
PQRST	(na avaliação da dor) fatores paliativos ou provocativos, qualidade, radiação, gravidade e tempo (*provocation, quality, radiation, severity, time*)
PRE	período refratário efetivo
PRH	hormônio liberador de prolactina (*prolactin-releasing hormone*)
PRL	Prolactina
Proteína G	proteína regulatória ligada ao nucleotídeo guanina
PRPP	fosforribosil-pirofosfato (*phosphorybosyl pyrophosphate*)
PSA	antígeno prostático específico (*prostatic specific antigen*)
PSG	polissonografia (EEG + EOG + EMG durante o sono)
PSI, psi	libras por polegada quadrada (*pounds per square inch*)
PTCA	angioplastia coronária transluminal percutânea (*percutaneous transluminal coronary angioplasty*)
PTH	hormônio da paratireoide (*parathyroid hormone*)
PTI	púrpura trombocitopênica idiopática
PTU	propiltiouracila
PUFA	ácidos graxos poli-insaturados (*polyunsaturated fatty acids*)
PUVA	psoraleno combinado com ultravioleta A
PVC	pressão venosa central
PZA	pirazinamida (em terapia antituberculose)
PĐA	proteína β-amiloide (em doença de Alzheimer)
q.s.	quantidade suficiente (*quantum satis*)
q.s.p.	quantidade suficiente para (*quantum satis per*)
QD	queixa e duração (da doença atual)
QI	quociente de inteligência
QP	queixa principal
QQV	questionário(s) sobre a qualidade de vida
RAA	(sistema) renina-angiotensina-aldosterona
RAIU	captação de iodo radiativo (*radioactive iodine uptake*)
RANKL	ligante de RANK (*RANK ligand*)
Razão A/G	razão albumina/globulina
RD	retinopatia diabética
REG	estado geral regular
REM	(sono de) movimento rápido dos olhos (*rapid eye movement*)
RGD	sequência arginina-glicina-ácido aspártico
Rh	fator *Rhesus*
RIF	rifampicina (em terapia antituberculose)
RLD_5	Ringer lactato, 5% dextrose
RM	ressonância magnética
RNA	ácido ribonucleico
RNM	ressonância nuclear magnética
RNP	ribonucleoproteína
RP	resistência periférica
RPT	resistência periférica total
RPT	rifapentina (em terapia antituberculose)
RS	retículo sarcoplasmático
RS	ritmo sinusal
RT	radioterapia
RVP	resistência vascular pulmonar
RVS	resistência vascular sistêmica
RXR	receptor retinoide X
RXT	radioterapia
S	unidade gravitacional de Svedberg
s.c.	subcutânea (via)
S_1, S_2, S_3	primeira, segunda e terceira vértebras sacras
SA	sinoatrial, sinusal (nó)
SAL	soro antilinfocítico
SaO_2	saturação de oxigênio no sangue arterial
SARA	síndrome de angústia respiratória aguda
SAVC	suporte avançado de vida em cardiologia
SBPqO	Sociedade Brasileira de Pesquisas Odontológicas
SBV	suporte básico de vida
SCA	síndrome coronariana aguda
SCI	síndrome do cólon irritável
SD	desvio-padrão
SDRA	síndrome do desconforto respiratório agudo
SERM	modulador seletivo do receptor de estrógeno (*selective estrogen receptor modulator*)
SGA	antipsicóticos de segunda geração (*second-generation antipsychotics*)
SGOT	transaminase glutâmica-oxalacética sérica (atualmente AST)
SGPT	transaminase glutâmico-pirúvica sérica (atualmente ALT)
SIADH	síndrome da secreção inadequada de hormônio antidiurético
sic	desse modo, dessa exata maneira ("*sic*")
SIDA	síndrome da imunodeficiência adquirida
SIRS	síndrome de resposta inflamatória sistêmica (*systemic inflammatory response syndrome*)
SKF 525A	proadifeno
SL	sublingual
SNA	sistema nervoso autônomo
SNARE (complex)	sinaptobrevina, sintaxina, SNAP-25
SNC	sistema nervoso central
SNP	sistema nervoso periférico
SNS	sistema nervoso simpático
SO_2	dióxido de enxofre
sol	solução
SOT	sistema de oxibutinina transdérmica (no tratamento da IUU)
SP	substância P
SPECT	tomografia computadorizada por emissão de fóton único (*single-photon emitted computed tomography*)
SRAA	sistema reticular ativador ascendente

SRC-1	coativador-1 do receptor de esteroides (*steroid receptor coactivator-1*)
SRS	substância de reação lenta (leucotrienos) (*slow-reacting substance*)
SRS-A	substância de reação lenta da anafilaxia (leucotrienos)
SSIADH	síndrome de secreção inapropriada de ADH
STAT	transdutores de sinal e ativadores da transcrição (*signal transducers and activators of transcription*)
STEMI	SCA com elevação do segmento ST do ECG
T	temperatura
T	tera (10^{12})
T_1, T_2, ...	vértebras torácicas 1, 2...
$T_{1/2}$	meia-vida
$T_{1–4}$	notações para o tamanho do tumor primário (no estadiamento do câncer)
T_3	triiodotironina, liotironina
T_4	tetraiodotironina/tiroxina/levotiroxina
TAC	esquema docetaxel-doxorrubicina-ciclofosfamida (na quimioterapia auxiliar do câncer de mama)
TAG	transtorno de ansiedade generalizada
TAL	tolterodina de ação lenta (no tratamento da IUU)
TAS	transtorno de ansiedade social
TAT	antitoxina tetânica (*tetanus antitoxin*)
TB	tuberculose
TBG	globulina ligante de tiroxina (*thyroxine-binding globulin*)
TBS	títulos bactericidas séricos (em antibioticoterapia)
TC	tomografia computadorizada
TCDD	dioxina
TCR	receptor de antígenos das células T (*T-cell antigen receptor*)
TDAH	transtorno de déficit de atenção e hiperatividade
TdP	*torsades de pointes*
TE	terapia com estrógenos (na baixa DMO)
TEA	tetraetilamônio
TEPT	transtorno de estresse pós-traumático
TEV	tromboembolismo venoso
TF	fator tecidual (*tissue factor*)
TFG	taxa de filtração glomerular
TFPI	inibidor da via do fator tecidual (*tissue fator pathway inhibitor*)
TGF-γ	fator transformador de crescimento-γ (*transforming growth factor-γ*)
TGI	trato gastrointestinal
TGO	transaminase glutâmico-oxalacética (*ver* AST)
TH	terapia hormonal (na baixa DMO)
THAM	trometamina (*Tris(hidroximetil)-aminometano*)
THC	tetra-hidrocanabinol
TIBC	capacidade total de ligação de ferro (*total iron binding capacity*)
T_{max}	tempo para atingir a concentração (plasmática) máxima
TMB	taxa metabólica basal
TNF	fator de necrose tumoral (*tumor necrosis factor*)
TNF-α	fator de necrose tumoral-α
TNFR	receptor do fator de necrose tumoral/fator de necrose tumoral (*tumor necrosis/nerve growth factor receptor*)
TOD	tratamento observado diretamente (na terapêutica da tuberculose)
TOTG	teste oral de tolerância à glicose
TP	tempo de protrombina
t-PA ou AP-t	ativador de plasminogênio tecidual
TPMT	tiopurina S-metiltransferase
TPO	trombopoietina
TPP	tempo de tromboplastina parcial
TRAV	taquicardia por reentrada AV
TRH	hormônio liberador da tireotrofina (*thyrotropin-releasing hormone*)
tRNA	RNA de transferência
TRNAV	taquicardia por reentrada no nó AV
TRO	terapia de reidratação oral
TRP	potencial transiente de receptor (de canal) (*transient receptor potential*)
TRPV1	potencial transiente de receptor do tipo vaniloide-1
TRSC	terapia(s) renal(is) substitutiva(s) contínua(s)
TSAb	anticorpos estimulantes da tireoide (*thyroid-stimulating antibodies*)
TSH	hormônio estimulante da tireoide; tireotropina (*thyroid-stimulating hormone*)
TSN	terapia de substituição da nicotina
TSVP	taquicardia supraventricular paroxística
TT	tempo de trombina
TTG	teste de tolerância à glicose
TTPA	tempo de tromboplastina parcial ativada
TV	taquicardia ventricular
TVM, TVNM	taquicardia ventricular mantida, não mantida
TVNS	taquicardia ventricular não sustentada
TVP	trombose venosa profunda
TVSP	taquicardia ventricular sem pulso
TXA_2	tromboxana A_2
UGT	uridina difosfato glicuronosiltransferase
UI	unidades internacionais
u-PA	ativador de plasminogênio tipo uroquinase (*urokinase plasminogen activator*)
US	ultrassom
USP	Farmacopeia dos Estados Unidos (*United States Pharmacopeia*)
UTI	unidade de tratamento intensivo
UV	ultravioleta
V/Q	ventilação-perfusão (cintigrafia)
VA	via acessória (no tratamento da TSVP)
VCM	volume corpuscular médio
V_d	volume de distribuição
VE	ventrículo esquerdo
VEF_1	volume expiratório forçado em 1 segundo
VEGF	fator de crescimento endotelial vascular (*vascular endothelial growth factor*)
VHS	velocidade de hemossedimentação
VIP	peptídeo intestinal vasoativo (*vasoactive intestinal peptide*)
VKOR	vitamina K epóxido redutase
VLDL	lipoproteína de densidade muito baixa (*very-low-density lipoprotein*)
VMA	ácido vanilmandélico (*vanillylmandelic acid*)
VNPP	ventilação não invasiva com pressão positiva
V_PV_T	espaço fisiológico morto, em porcentagem do volume corrente
VS	volume sistólico
VSIE	volume de sangue intra-arterial efetivo
VZV	varicela-zóster vírus
WHO	World Health Organization (Organização Mundial da Saúde)
χ^2	qui quadrado (estatística)
ω-3 PUFA	ácido graxo poli-insaturado ω-3 (ω-*3 polyunsaturated fatty acid*)

ÍNDICE

A

Abacavir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 645
Abatacepte, para artrite reumatoide, 346
Abciximabe
  nomes comerciais e indicações do, 665t
  para inibição plaquetária, 497
  para prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
Aborto, espontâneo, devido à cocaína, 796
Abreviações latinas, nas prescrições, 844, 844t, 844t
Abscesso(s)
  encefálico
  orofacial, 592
    micro-organismos associados a, 593t
  periodontal, 593-594
  profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos com, 768-769
  taxa de risco absoluto para, em procedimento odontológico isolado, 765q
  uso de antibióticos e, 584
Abscessos periodontais, 593-594
Absorção, vias principais, 18f
Abstinência
  anfetamina, 795
  de analgésicos opioides, 790-792
  de benzodiazepínicos, 191, 194
  de cocaína, 796
  de fármacos anti-hipertensivos, 447
  de maconha, 799
  de sedativos-hipnóticos, 793-794
  do álcool, terapia com benzodiazepínicos para, 194
Abstinência alcoólica, terapia com benzodiazepínicos para, 194
Abuso
  benzodiazepínicos, potencial para, 191
  fármacos, 59, 789-801.
Abuso de fármacos/drogas, 59, 789-801
  características, 790, 791t
  complicações médicas e odontológicas, 801
  controle da dor e, 801
  de alucinógenos, 796-798
  de analgésicos opioides, 790-793
  de anfetaminas, 794-795
  de cocaína, 795-796
  de maconha, 798-799
  de sedativos-hipnóticos, 793-794
  de substâncias inaladas, 799
  definição, 789
  efeito econômico, 790
  emergências médicas e, 830
  entre dentistas, 801
  implicações dentárias, 800-801
  incidência, 790
  interações medicamentosas no, 801
  parenteral, sinais, 800-801
  perspectiva histórica em, 789-790
  polifármacos, 800
  terminologia, 790
Abuso de maconha, 798-799
  história, 789
  tendências recentes, 790
Abuso de MDMA, 789-790, 797
  tendências recentes, 790
Acamprosato, para alcoolismo, 710
Acantócitos, descrição, 462q
Ação/efeito de fármacos
  evolução temporal da, 41-43
  meia-vida sensível ao contexto da, 45, 45f
  modelamento farmacocinético-farmacodinâmico, 45, 46f
  modelos de compartimentos múltiplos, 43, 44f
  modelo de compartimento único, 41-43, 42f
  tardia, 45, 46f
Acarbose
  fórmula estrutural, 552f
  para diabetes, 555
Acatisia, ação de fármacos antipsicóticos e, 166-167
Acebutolol
  efeitos farmacológicos do, 110t
  para arritmias, 397
Acetaldeído
  intolerância ao etanol e, 707
  produção, no metabolismo do etanol, efeitos adversos, 707
Acetanilida
  fórmula estrutural, 341f
  reações de fase I, 35t-36t
Acetato de ciproterona
  como antagonista do receptor de andrógeno, 565
  fórmula estrutural, 566f
Acetato de desmopressina, usos terapêuticos, 529
Acetato de medroxiprogesterona
  fórmula estrutural, 561f
  indicações e dose, 561t
  para câncer, 677t-684t
Acetazolamida, 430
  para convulsões, 221
  usos terapêuticos, 213t
Acetilação, polimorfismos genéticos na, 72
Acetilcolina (ACh), 80-82
  ações, 119f, 121, 122f, 128-129
  agentes que mimetizam as ações, 117-128. *Ver também* Fármacos colinérgicos.
  deficiência, na doença de Alzheimer, 126
  destino, 85
  efeitos farmacológicos, 118-119
  histamina e, 356
  inibição, pela atropina, 11
  liberação, mecanismo, 82, 83f
  na neurotransmissão, 135, 153, 153t
  na transmissão neuromuscular, 139
  receptor para, na miastenia grave, 125
  síntese e liberação, 82, 83f, 85
Aceto-hexamida, farmacocinética, 553t
ACh. *Ver* Acetilcolina (ACh).
Aciclovir
  fórmula estrutural, 641f
  mecanismo de ação, 642f
  para infecções orais pelo HSV, 777
  para infecções pelo herpes vírus, 639t, 642-643, 642f
  para lesões herpéticas da mucosa oral, 647
  profilático, para infecções pelo HSV em pacientes imunocomprometidos, 780
Ácide barbitúricos, fórmula estrutural, 195f
Acidez, tecidual, ação anestésica local e, 243-245
Ácido γ-aminobutírico (GABA)
  complexo receptor de
    ação anestésica e, 265
    ação de barbitúricos e, 196
    ação de benzodiazepínicos e, 186-189, 187f
    domínios de ligação alostérica no, 188f
    etanol e, 703
    modelo estrutural do, 188f
  na neurotransmissão, 154, 153t, 299
    ácido valproico e, 218
  no controle neural da doença de Parkinson, 229
Ácido γ-aminobutírico (GABA), na neurotransmissão, fármacos que afetam, na inibição da atividade convulsiva, 219-221, 219f
Ácido acetilsalicílico. *Ver também* Salicilatos.
  absorção, destino e eliminação, 328-329, 329f
    absorção gástrica e, 21, 21f
  ação da cumarina-indandiona e, 495
  asma induzida pelo, 511
  atividade inibidora da COX, 324-326, 325f, 326t
    vs. paracetamol, 326t
  cinética de capacidade limitada e, 41
  combinações de paracetamol com, 342, 343t
  contraindicações para, 330, 330t
  doença da úlcera péptica e, 520
  efeitos adversos, 56t, 329-330
    gastrointestinais, 525
  efeitos terapêuticos, 326-328
  efeitos, 297
  fórmula estrutural, 325f
  insuficiência renal, necessidade de ajuste de dosagem na, 51t
  interações com derivados do ácido propiônico, 334
  interações medicamentosas do, 330, 331t
    com anti-hipertensivos, 447
  na Odontologia, 339
  para angina, 414-415
  para dor, 326, 340t
    vs. codeína, 326, 327f
  para inibição plaquetária, 495-497
  para prevenção de infarto do miocárdio, 420-421
  para uso em emergências, 832t, 833
  posologia, 340t
  superdosagem, 59, 329
  terapia com baixas doses, 327
Ácido algínico, para doença da úlcera péptica, 520
Ácido aminocaproico
  em procedimentos odontológicos nas coagulopatias, 499
  para prevenção da fibrinólise, 490
Ácido 7-aminocefalosporânico, fórmula estrutural, 607f
Ácido carboxílico, mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Ácido cítrico, para estimulação das glândulas salivares, 783
Ácido clavulânico
  características do, 601
  com amoxicilina, 601, 606t
Ácido docosaexaenoico, no óleo de peixe, para hiperlipidemia, 458
Ácido eicosapentanoico, no óleo de peixe, para hiperlipidemia, 458
Ácido etacrínico
  absorção, destino e eliminação do, 429
  fórmula estrutural, 428f
Ácido fólico, 470-471
  análogos do, para câncer, 677t-684t, 686
  características fisiológicas do, 470
  características fisiopatológicas do, 470-471
  deficiência, 468, 470-471
  fontes alimentares, 470
  fórmula estrutural, 471f, 623f, 686f
  metabolismo, 470
    vias do, 472f
  preparações, nomes, 485t
  síntese de
    inibição por antibióticos, 574t, 575
    modo de ação da sulfonamida e, 622-624, 623f
  usos terapêuticos, 471
Ácido gástrico
  intivação de fármacos e, 23-24

Números de páginas seguidos por *q* indicam quadros, *f*, figuras; *t*, tabelas.
Os fármacos assinalados (†) não constam da lista DCB (Denominações Comuns Brasileiras) da ANVISA em vigor.

redução do, fármacos para, 516-521
antibióticos como, 518-519
anti-histamínicos H_2 como, 517-518
inibidores da bomba de prótons como, 516-517
secreção de
controle da, com anti-histamínicos H_2, 362, 363f
histamina na, 356
Ácido isotretinoico, para câncer, 695
Ácido lisérgico dietilamida (LSD)
abuso, 789, 796-798
fórmula estrutural, 797f
Ácido malônico, fórmula estrutural, 195f
Ácido mefenâmico, 336
para condições inflamatórias, 336
para dor, dosagem do, 340t
Ácido nalidíxico
como antisséptico urinário, 626
fórmula estrutural, 618f
Ácido nicotínico (niacina)
para hiperlipidemia, 455-456
propriedades do, 455t
Ácido salicílico, reações metabólicas de fase II no, 37t
Ácido 2,4,5-triclorofenoxiacético, toxicidade, 806
Ácido 2,4-diclorofenoxiacético
fórmula estrutural, 818f
toxicidade, 818
Ácido úrico, na gota, 346
Ácido valproico, 217-218
absorção, destino e eliminação do, 218
descoberta do, 211
efeitos adversos, 216t, 218
efeitos adversos, 56t
efeitos farmacológicos do, 218
fórmula estrutural, 214f
interações medicamentosas com, 224
interações, com barbitúricos, 192t
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
para mania, 182
para nevralgia do trigêmeo, 379-380
Ácido zoledrônico, 535. *Ver também* Bisfosfonatos.
Ácido(s) nucleico(s)
receptores e, 2
síntese, inibição, por antibióticos, 574f, 574t, 575
Ácidos graxos poli-insaturados ômega-3, no óleo de peixe, para hiperlipidemia, 458
Acne, tetraciclina para, 616
Ações sedativas, de fármacos antipsicóticos, 165-166
Acoplamento de estímulo-resposta, 11, 12f
na relação de dose-resposta, 11, 12f
Acrivastina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
ACTH. *Ver* Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH).
Actina, na ativação plaquetária, 479, 479f
Actinomicina D, para câncer, 677t-684t, 688
Actinomicose cervicofacial, microbiologia, 595
Actisite®, para liberação de fármacos orais locais, 731
Adalimumabe
nomes comerciais e indicações para, 665t
para artrite reumatoide, 346
Addison, doença, terapia de reposição para, 543
Adefovir dipivoxila, para vírus da hepatite B, 645
Adenilil ciclase
atividade do receptor de serotonina e, 369-371
atividade do receptor muscarínico e, 118
na ação do receptor ligado a proteína G, 3-4
na analgesia opioide, 306
Adenina, fórmula estrutural, 686f
Adenosina
ações, 392t
efeitos adversos, 399, 400t
efeitos farmacológicos, 399
fórmula estrutural, 399f
indicações para, 400t
para arritmias, 399
para uso em emergências, 834t-836t, 836
propriedades farmacocinéticas, 393t
Adenosina 3'5'-monofosfato cíclico (AMPc, AMP cíclico)
inibição da adesão plaquetária e, 478
na ação do receptor ligado à proteína G, 4, 86, 86f, 306
na contratilidade cardíaca, 402
Adenosina arabinosídeo (ara-A), para infecções pelo herpes vírus, 641-642
Adenosina difosfato (ADP)
inibidores, para inibição plaquetária, 497
na ativação plaquetária, 478-480
Adenosina trifosfato (ATP)
na contração do músculo cardíaco, 402
na transmissão purinérgica, 87
norepinefrina e, coliberação, 87, 88f
Adistringentes
nomes, 509t
para controle do sangramento, 486
Adjuvante de Freund, 654
Adjuvantes, para vacinas, 663
Administração de fármacos
efeitos de fármacos e, 52
formulação de fármacos e, 22-23
vias de
inalatória, 24
oral, 21-24
parenteral, 24-25
subcutânea, 25
tópica, 25-26
Administração intramuscular, absorção de fármacos e, 25
Administração intraóssea, de fármacos, 25
Administração intratecal, de fármacos, 25
Administração intravenosa, de fármacos, 24-25
Administração retal de fármacos, 24
Administração subaracnoide, de fármacos, 25
Administração subcutânea, de fármacos, 25
Administração sublingual, de fármacos, 24
Adrenocorticosteroides, para dor orofacial crônica, 378
Adsorventes, 521
Aerossóis, absorção de fármacos e, 24
Agente Laranja (*Agent Orange*), 806, 818
Agentes alquilantes
antineoplásicos, 676-685, 677t-684t
para câncer, 676-685
Agentes aniônicos, como desinfetantes, 740
Agentes ansiolíticos, 185-186
abuso, 793-794
características dos, 793-794
ação tardia, 159. *Ver também* Inibidores seletivos da recaptura da serotonina (ISRSs).
benzodiazepínicos como, 189, 194, 194t
efeitos farmacológicos, 793
em Odontologia, 204-206, 206q
indicações para, 751-752
interações medicamentosas com, 192, 192t
nomes, 206q
relaxantes musculares de ação central, sedativos hipnóticos, e anti-histamínicos *vs.*, 201t
usos terapêuticos, 753-754, 753f
Agentes anticárie, 712-721. *Ver também* Fluoreto.
Agentes anticitomegalovírus, 643
Agentes antidiarreicos, 524-525
nomes, 526q
Agentes antiepileptogênicos, 212
Agentes antifúngicos, 631-637, 632t, 647q-648q
alilamina, 637
anfotericina B como, 631-633. *Ver também* Anfotericina B.
em pacientes imunodeprimidos, 777
equinocandina, 635-636, 636f
imidazóis, 633-635, 634f
mecanismos de ação, 632t
nistatina como, 633
nomes, 647q-648q
poliênicos, 631-633
triazóis, 633-635, 634f
usos clínicos, 632t
Agentes anti-herpéticos, 640-644
em pacientes imunodeprimidos, 777
para infecções orais, 647
Agentes anti-hiperglicemiantes orais, 552-555
análogo de amilina como, 555
biguanidas como, 554
fármacos relacionados à incretina como, 554-555
meglitinidas como, 553-554
sulfonilureias como, 552-553. *Ver também* Sulfonilureias.
tiazolidinedionas como, 554
Agentes anti-hiperglicêmicos (hipoglicemiantes)
nomes, 556q
orais, para *diabetes mellitus*, 552-555
Agentes antimaláricos, para artrite reumatoide, 329
Agentes antiplaca/antigengivite, 724-735
agentes oxigenados como, 730
antibióticos como, 730
bisbiguanidas como, 727-728
bisfenóis não iônicos como, 728-729
comparação entre, 731t
compostos de amônio quaternário como, 729
compostos de morfolino como, 730
compostos fenólicos como, 729
diretrizes para avaliação de, 726, 727q
eficácia dos, 731t
em produtos bucais, agentes e nomes comerciais, 731t
fitoterápicos, 860, 862t
fluoretos como, 729-730
fotodesinfecção e, 730
fundamentos racionais para, 724-725
liberação local controlada de, 731-732, 732t
propriedades ideais, 726, 726q
tópicos, limitações dos, 732-733
Agentes antiplaquetários, 327-328, 328t, 495-497. *Ver também* Ácido acetilsalicílico; Salicilatos.
na prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
nomes, 421q, 509t
Agentes anti-varicela-zóster vírus, 643-644
Agentes antivirais, 602t-603t, 638-647
espectro antiviral, usos e mecanismos de ação dos, 639t
nomes, 647q-648q
para citomegalovírus, 643
para hepatite viral, 644-645
para infecções pelo vírus da imunodeficiência humana, 645-647. *Ver também* Vírus da imunodeficiência humana (HIV), fármacos ativos contra.
para infecções por herpesvírus, 640-644. *Ver também* Vírus herpes simples, fármacos ativos contra.
para influenza, 638-640. *Ver também* Influenza, agentes antivirais para.
para lesões da mucosa oral, 647-648
para vírus sincicial respiratório, 644
para vírus varicela-zóster, 643-644
Agentes biológicos, para artrite reumatoide, 346
Agentes biológicos, regulamentações para, 839-840
Agentes cardiovasculares, na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
Agentes catiônicos
como desinfetantes, 740
nomes, 741q
Agentes colinomiméticos, como estimulantes gastrointestinais, 525
Agentes de celulose, como laxantes, 524
Agentes de desmetilação do DNA, para câncer, 677t-684t
Agentes de superfície ativos
atividade antimicrobiana dos, 737t
como desinfetantes, 740
nomes, 741q
Agentes fisicamente ativos, 15
Agentes formadores de bolo, como laxantes, 523f, 524
Agentes hiperglicemiantes, nomes, 556q
Agentes hipoglicêmicos, oral, interações do ácido acetilsalicílico com, 330
Agentes imunoterapêuticos, 662
ação lenta, fármacos antirreumáticos modificadores de doença como, 668
adjuvantes como, 663

fármacos citotóxicos como, 668-668
glicocorticoides como, 668
imunoestimulantes como, 663
interferonas como, 670
ligantes de imunofilina como, 667
nomes, 671q
preparações de anticorpos monoclonais como, 664, 665t
preparações de anticorpos policlonais como, 663
talidomida como, 668
terapia com citocinas como, 668-670, 669t
vacinas como, 662
Agentes intravenosos, para anestesia geral, 283-290
barbitúricos como, 283-286
benzodiazepínicos como, 286-287
características dos, 283, 283q
cetamina como, 285-286
dexmedetomidina como, 286
etomidato como, 286
ideal, 283q
metoexital como, 284
opioides como, 287-289, 288t
propofol como, 284-285
tiopental como, 283-284
Agentes midriáticos, nomes, 103q
Agentes oftálmicos
agonistas adrenérgicos como, 100
nomes, 103q
toxina botulínica como, 145
Agentes oxidantes, atividade antimicrobiana, 737t
Agentes oxigenados, no controle/prevenção da placa, 730
em produtos bucais, agentes e nomes comerciais, 731t
Agentes procoagulantes
para distúrbios de sangramento, 484-489, 487t
tópicos, nomes, 509t
Agentes quelantes
para intoxicação por chumbo, 812
para intoxicação por metais pesados, 812-813, 813f, 813t
Agentes quimicamente reativos, 14
Agentes trombolíticos, 493
nomes, 509t
para uso em emergências, 834t, 837
Agomelatina, para distúrbios do sono, 195
Agonista(s)
ação, 9
teoria estímulo-resposta e, 11
inverso(s), 13
Agonistas adrenérgicos, 91-105
α, 96-97
efeitos farmacológicos, 96
absorção, destino e eliminação, 98-99, 98f
classificação, 91
de ação indireta e mista, 97-98
efeitos adversos, 104
efeitos farmacológicos, 92-98, 93t
fórmulas estruturais, 91-92, 92f
história, 91
nomes, 103q
para hipertensão, 101, 103q
relação estrutura-atividade, 91-92, 93t
seletividade do receptor para, 93t
usos terapêuticos, 99-101
em odontologia, 101-102, 101t
Agonistas-antagonistas opioides
mista, 313-315
para controle da dor, 315-316
nomes, 316q
para anestesia e sedação, 289
Agonistas colinomiméticos, 117-120
absorção, destino e eliminação, 120
efeitos adversos, 120
efeitos farmacológicos, 120
fórmula estrutural, 118f
mecanismo de ação, 117-118, 119f
no glaucoma, 124
nomes, 127q
Agonistas do receptor adrenérgico. *Ver também* Catecolaminas.
α, fórmula estrutural, 96f
para asma, epinefrina como, 506-507
para glaucoma, 125t
β
efeitos farmacológicos, 97
sensibilidade à, em idosos, 827
β_2
para asma
albuterol como, 506
corticosteroides que interagem com, 506
efeitos adversos, 505-506
efeitos farmacológicos, 505
mecanismo de ação, 504-505
metaproterenol como, 506
salmeterol como, 506
terbutalina como, 506
fórmulas estruturais, 505f
seletivos, efeitos farmacológicos, 97
α_2
para relaxamento muscular, 203
seletivos, efeitos adversos, 113t
β_3, 109
Agonistas do receptor de melatonina, 195
Agonistas do receptor parcial de estrógeno, 565-566
estruturas químicas, 567f
Agonistas hormonais, para câncer, 677t-684t, 690-691
Agonistas inversos, 13
Agonistas muscarínicos, 117
anticolinesterásicos *vs.*, 123
em pacientes que fazem uso de digoxina, 412
Agonistas opioides. *Ver também* Morfina.
efeitos centrais do, 298-299
locais e mecanismos de ação, 305-306
para dor, 315-316
Agonistas parassimpatomiméticos, 117
Agranulocitose, induzida por antibióticos, 586
Água
corpo, efeitos dos glicocorticoides no, 542
reabsorção renal, 423-424
suprimentos, fluoretados, 713-716, 714f
de escolas, 716
segurança, 714-716
Água corporal, compartimentos, 28, 28f
AIDS. *Ver* Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).
AINEs. *Ver* Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
Albumina marcada com iodo 131, volume de distribuição do, 28t
Albumina, na ligação de fármacos, 29
Albuterol
duração da ação, 504
efeitos farmacológicos, 97
fórmula estrutural, 505f
para asma, 506
para uso em emergências, 832t, 833
relações estrutura-atividade, 93t
Alça talamocortical-corticotalâmica, na ação anestésica, 267, 267f
Alcalinização urinária, para tratamento de toxicidade, 40
Alcaloides da *Vinca*, para câncer, 677t-684t, 690
Alcaloides, naturais, 117
Alcoóis alifáticos, 703-710, 704t. *Ver também* Álcool(is), alifático(s).
Álcool(is)
alifático(s), 703-710, 704t
álcool isopropílico como, 710-710
etanol como, 703-710. *Ver também* Alcoolismo; Etanol.
etilenoglicol como, 710
isopentanol como, 710
metanol como, 710
propilenoglicol como, 710
atividade antimicrobiana dos, 737
bebidas que contém, equivalentes sanguíneos do, 705t
cinética de capacidade limitada do, 41
como antissépticos e desinfetantes, 740
desnaturado, 703
hidrato de cloral com, 192t, 199
interações do ácido acetilsalicílico com, 330
interações do paracetamol com o, 342
nomes, 741q
para sedação oral, 757
para sedação, 289-290
tiopental com, 197-198
Álcool desidrogenase, no metabolismo do etanol, 705-706
Álcool isopropílico, toxicidade, 710-710
Alcoolismo, 707-710
sequelas patológicas do, 707-709, 708t
tratamento do, 709-710
Aldactazida®, componentes, 426t
Aldeído desidrogenase, inibição, ingestão de etanol e, 707
Aldeídos
atividade antimicrobiana dos, 737t
como antissépticos e desinfetantes, 738
nomes, 741q
Aldesleucina, para câncer, 677t-684t, 695
Aldicarb†
fórmula estrutural, 816f
toxicidade, 817
Aldosterona
antagonistas, para insuficiência cardíaca crônica, 403-405
fórmula estrutural, 541f
potência, 541t
reabsorção renal de sódio e, 423-424, 425f
secreção, 540
Alefacepte, nomes comerciais e indicações para, 665t
Alendronato, 535. *Ver também* Bisfosfonatos.
Alentuzumabe
nomes comerciais e indicações, 665t
para câncer, 697t, 699
Alergia a fármacos, 56-58
Alergias nasais, anti-histamínicos H1 para, 360
Alexidina
fórmula estrutural, 727f
para prevenção/controle da placa, 727-728
Alfentanila
dose, duração e administração, 310t
estrutura e efeitos analgésicos, 312-313
fórmula estrutural, 313f
para anestesia intravenosa, 288t, 289
Alfuzosina, 108
estrutura química, 110t
Alho, perfil farmacológico do, 858t-859t
Alimentação
cetogênica, para prevenção de convulsões, 223
com restrição de sal, uso de lítio e, 181
deficiência de vitamina B12 e, 468-469
ferro na, 462
fontes de ácido fólico na, 470
óleos de peixe na, para hiperlipidemia, 458
Alimentação com restrição de sal, uso de lítio e, 181
Alimento(s)
contendo aminas, uso de inibidores da monoamino-oxidase e, 173
esvaziamento gástrico e, absorção de fármacos e, 22
mercúrio no, 810
Alisquireno, para hipertensão, 439
Almotriptana
formas de dosagem e $T_{máx}$, 373t
para enxaqueca, 374
Alodinia, sensibilização central da dor e, 298
Aloe vera, perfil farmacológico, 858t-859t
Alopurinol
para gota, 347-348
fórmula estrutural, 348f
reações de fase I do, 35t-36t
Alosetrona, para a síndrome do intestino irritável, 527
Aloxantina, para gota, 347-348
Alprazolam, 186
absorção, metabolismo e eliminação, 189-191, 190t
fórmula estrutural, 186f
metabolismo, 190f
na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
para ansiedade, 194t
para depressão, 178

para sedação oral, 757
Alquil sulfonatos, para câncer, 677t-684t
Alquilaminas
fórmulas estruturais e posologia, 357t-358t
nomes, 364t
Alteplase
para trombose miocárdica, 490
para uso em emergências, 834t, 837
Altretamina, para câncer, 677t-684t
Alucinógenos
abuso, 796-798
tendências recentes, 790
definição, 796
delirantes, 798
psicodélicos, 796-798
Alumínio
para vacinas, 663
sais, para doença da úlcera péptica, 519
Alvejante, como desinfetante, 737
Alvos, descrição, 462q
Alzheimer, doença, tratamento, 126
Amálgama dentário, conteúdo de mercúrio no, 810-811
Amantadina
efeitos adversos
em Odontologia, 240
úteis, 56t
fórmula estrutural, 638f
para doença de Parkinson, 233t, 237
para infecções virais, 638, 639t
Ambenônio, fórmula estrutural, 121f
American Dental Association, Council on Scientific Affairs, avaliação de produtos odontológicos pela, 860
American Dental Association Guide to Dental Therapeutics, 67
Amicacina. *Ver também* Aminoglicosídeos.
desenvolvimento, 619
Amifostina, para câncer, 677t-684t
Amilina, análogo, para diabetes, 555
Amilorida
efeitos urinários e mecanismos de ação, 424t
fórmula estrutural, 425f
Aminas simpatomiméticas
alimentos contendo, uso de inibidor da MAO e, 173
digoxina e, 411
Aminoácido(s)
ação anestésica e, 265
ácido *p*-aminobenzoico, química do, 622, 623f
como transmissores do sistema nervoso central, 153-155, 153t
em mecanismos nociceptivos, 298
excitatórios
antagonistas, fármacos experimentais para, 222
nos aferentes nociceptivos do trigêmeo no núcleo caudado, 298
receptores de α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol propionato (AMPA)
receptores, em neurônios nociceptivos, 296
resíduos, na ligação de anestésicos locais, 246,248f
Aminoglicosídeos, 620-621
absorção, destino e eliminação, 621
ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 144, 143t
efeitos adversos, 621
espectro antibacteriano, 621
interações medicamentosas com, 621
mecanismo de ação, 573-575, 621
nomes, 627q
química, 620, 620f
resistência bacteriana a, 621
usos terapêuticos, 621
Aminoglutetimida, para câncer, 677t-684t, 690
Aminopenicilânico 6-, fórmula estrutural, 607f
Aminopenicilinas, 598t-599t
ácido *p*-aminossalicílico, vitamina B_{12} e, absorção e, 470
Amiodarona
absorção, destino e eliminação, 398-399
ações, 392t
efeitos adversos, 399, 400t
efeitos farmacológicos, 398
fórmula estrutural, 398f
indicações, 400t
interações da digoxina com, 411
interações medicamentosas com, 399-401
para arritmias, 398-399
para o uso em emergências, 834t-836t, 836
propriedades farmacocinéticas, 393t
Amissulprida, atividade antipsicótica, 164-165
Amitriptilina, 172
efeitos adversos, 174t
para dor facial atípica, 180
para dor neuropática, 376
Amnésia
benzodiazepínicos e, 189, 191
definição, 263
supressão do sistema límbico induzida por anestésicos e, 267-268
Amobarbital, duração da ação do, 197t
Amolecedores fecais, 523
Amônia aromática, uso emergencial de, 833t, 834
Amônio, cloreto, como expectorante, 513
Amoxapina, 175
efeitos adversos, 174t
fórmula estrutural, 175f
Amoxicilina, 597-600, 598t-599t
doenças responsivas à, 600q
dosagens recomendadas, 606t
efeitos adversos, 56t
farmacocinética, 600, 601t
micro-organismos sensíveis à, 600q
na Odontologia, 601
reações adversas à, 605
volume de distribuição, 28t
Amoxicilina-clavulanato, 598t-599t
dosagens recomendadas, 606t
farmacocinética, 601t
Ampicilina, 598t-599t
combinada ao sulbactam, 598t-599t, 601
micro-organismos sensíveis à, 600q
reações adversas à, 605
Amprenavir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Anacinra, para artrite reumatoide, 346
Anafilatoxinas, 324
Anafilaxia
glucocorticoides para, 544
induzida por cefalosporina, 609
induzida por fármacos, 57
induzida por penicilina, 604
substância de reação lenta da, 322
Anafilaxia por substância de reação lenta (SRS-A), 322
Analgesia
ação opioide e, 305
definição, 263
periférica, administração de morfina e, 308
produzida por estimulação, 367
Analgésicos
administração pré-operatória, 746, 747f
AINEs como. *Ver* Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs).
combinação, 342-344
em Odontologia, 343t
não opioide, 342
nomes comerciais para, 343t
nomes para, 348q
concepções erradas em relação aos, 745
controle eficiente da dor, 744-749
escolha, 746-749
anestésicos locais para, 746
etapas (na escolha de analgésicos), 748, 748f
não opioide, 746-747
opioide, 747-749
mecanismo de ação de
para dor central, 298-299
para dor periférica, 297
meias-vidas de, 42t
na doença da úlcera péptica, 520
na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
não opioide
combinado com opioide, 328-329
nomes comerciais, 340t
vs. opioide, 746
nefropatia associada à, 329
nomes comerciais, 340t
nomes, 348q
opioides. *Ver* Analgésicos opioides; Opioide(s).
para supressão da tosse, 512
orais, usados em Odontologia, 344
para dor inflamatória, 318-352
paracetamol como, 340-342. *Ver também* Paracetamol.
princípios do uso, 749
sedativos com, 344
sistêmica, para mucosite oral, 775
Analgésicos opioides, 302-313. *Ver também* Opioide(s).
abuso, 790-793
características dos, 790-792
ação dos
funções fisiológicas e, 304
locais e mecanismo dos, 305-306
administração oral, 748
agentes de reversão para, 760
analgésicos não opioides *vs.*, 746
codeína como, 309-311
combinada com analgésicos não opioides, 342-344, 343t
comparação, 310t
dependência em, 308, 310t, 791
di-hidrocodeína como, 311
efeitos farmacológicos, 791
fentanil como, 312-313
hidrocodona como, 311
histórico, 302
mecanismo de ação dos, 302-306
medo, 309, 316
meperidina como, 311-312
morfina como, 306-309. *Ver também* Morfina.
na Odontologia, efeitos adversos, 344
nomes, 316q
oxicodona como, 311
para controle da dor, 747-749
para dor crônica grave, 749
para mucosite oral, 775
para supressão da tosse, 512
propoxifeno como, 312
reação gastrointestinal adversa aos, 527
tolerância à, 791
toxicidade, 308, 792-793
em idosos, 825t
vício em, 748, 792
abstinência, clinidina e, 96-97
Análogo de amilina, para diabetes, 555
Análogos da insulina, 551
Análogos da pirimidina, para câncer, 677t-684t, 688
Análogos da purina, para câncer, 677t-684t, 687
Análogos do hormônio liberador de gonadotrofina, para câncer, 677t-684t, 691
Anastrozol
fórmula estrutural, 690f
para câncer, 677t-684t, 690-691
Ancestim, para estimulação de células-tronco, 473
Andrógeno(s)
administração, 558
antagonistas dos, 565, 566t
nomes, 568q
efeitos adversos, 564
estrutura e funções, 558-559
fórmulas estruturais, 559f
interações medicamentosas com, 565
nomes, 568q
nomes, indicações e doses, 560t
para câncer, 677t-684t, 690
usos terapêuticos, 562
Anemia, 460-464
aplásica, por cloranfenicol, 624
causas, 460
classificação da, 461, 463t
deficiência de ferro, 461-464
fármacos para, nomes, 485t
perniciosa, 470
deficiência de vitamina B_{12} e, 468
talassemia como, 466-467
testes para, 460
tratamento, na Odontologia, 476

Anemia aplástica, pelo cloranfenicol, 624
Anemia de células falciformes, 467
Anemia megaloblástica, 461, 467-468
Anemia perniciosa, 470
  deficiência de vitamina B12 e, 468
Anemia por deficiência de ferro, 461-464
  achados laboratoriais na, 464
  características fisiopatológicas, 464
  causas, 461-462
  nutrição e, 461-464
  terapia para, 464
Anemias hipocrômicas, 461
Anemias macrocíticas, 461, 463t
Anemias microcíticas, 461, 463t
Anemias normocíticas, 461, 463t
Anemias normocrômicas, 461
Anestesia
  adjuvantes para, 290-291
  cirúrgica, definição, 262-263
  dissociativa, 285
  e éter, estágios, 268-269, 268f
  equilibrada, óxido nitroso na, 278-279
  espinal, com anestésicos locais, 256
  geral
    abordagens farmacológicas para, 753
    adjuvantes e pré-medicação para, 290t
    coeficiente de partição na, 269, 269f, 271t
    definição, 263
    equipe para, 754
    fármacos utilizados para, 759-760
      fármacos bloqueadores neuromusculares e, 144
      intravenosa, 283-290. *Ver também* Agentes intravenosos, para anestesia geral.
      nomes comerciais, 291q
      por inalação, 276-283. *Ver também* Anestésicos inalatórios.
      potência, lipossolubilidade e, 264, 264f
    história, 262-263
    indução, 269-270
      solubilidade sanguínea do anestésico e, 271
    manifestações comportamentais e, 268-269
    mecanismos, 264-269
      hipótese do volume crítico e, 264
      molecular, 264-266
      proteínas de membrana envolvidas na, 265-266
      teoria da expansão da membrana, 265
      teoria da separação de fase lateral, 262
      teoria dos lipídeos de membrana, 264-265
      teorias de perturbação lipídica, 265
    metas, 263-264
    princípios, 262-280
    profundidade, com anestésicos modernos, 269
    recuperação, 270f, 272
    solubilidade sanguínea do anestésico e, 271t
    teorias de ação na
      membrana molecular, 264-266
      neurofisiologia, 266-268, 267f
    termos usados em, 263
    vs. anestesia com éter, 269
    vs. sedação mínima, moderada e profunda, 754t
  local. *Ver* Anestésicos locais.
  manutenção, definição, 263
  na Odontologia, história da, 262-263
  sistêmica, para mucosite oral, 775
  tópica, para mucosite oral, 774
Anestesia cirúrgica, definição, 263
Anestesia espinal, com anestésicos locais, 256
Anestésicos inalatórios, 276-283. *Ver também agentes específicos, p.ex.*, Halotano.
  ações do, no sistema nervoso central, 148t
  administração, 273f-274f, 273-275
    sistemas de liberação para, 273f-274f, 273-275
  captação e distribuição dos, 279-280
  características ideais, 277q
  coeficiente de partição sangue-gás dos, 271t
  concentração alveolar, 270, 270f
  concentração do, no ar inspirado, 270
  débito cardíaco e fluxo sanguíneo e, 271
  desflurano como, 282
  efeito da concentração dos, 270
  efeito do segundo gás, 270
  efeitos farmacológicos, 272-273
  eliminação e metabolismo dos, 272
  éter como, 279. *Ver também* Éter.
  halotano como, 279-281. *Ver também* Halotano.
  isoflurano como, 281-282
  óxido nitroso como, 276-279. *Ver também* Óxido nitroso.
  propriedades dos, 271t, 276, 277t
    farmacológica, 279t
  propriedades químicas dos, 272
  recuperação dos, 270f, 272
    definição, 263
  sevoflurano como, 282-283
  solubilidade sanguínea dos, 271, 271t
  velocidade de ventilação e profundidade, 270-271
Anestésicos, 185
Anestésicos locais, 243-261, 746
  absorção, 252
  absorção, destino e eliminação, 252
  ação longa, pré-tratamento com, 300
  ações, no sistema nervoso central, 148t
  administração de
    parenteral, 258-259
    técnicas dos, 256
    tópicos, 259
  aplicação tópica, 26
  atividade do, correlatos físico-químicos dos, 244t
  bloqueio dependente do uso e, 246-247
  bloqueio do nervo diferencial e, 248-250, 250f
  classificação dos, 243
  comparação dose, 252t
  distribuição, 252
  efeitos adversos, 252-255
    convulsões como, 223
  efeitos farmacológicos, 250-252
  ésteres, sulfonamidas e, 255
  fórmulas estruturais, 244f
  interações medicamentosas com, 255
    com fármacos anti-hipertensivos, 447-448
    com levodopa, 239-240
  mecanismo de ação do, 245-250, 297
  meia-vida dos, 42t
  mistura eutética, para dor orofacial neuropática, 383
  nomes, 259q
  para arritmias cardíacas, 256
  pH e, 243-245
  preparações e posologia, 258-259
    para administração parenteral, 258-259
    para aplicação na superfície, 259
  química dos, 243-245
  reações idiossincráticas à, 254
  relações estrutura-atividade do, 243, 244f
  seleção de fármacos para, 257-258
  seletividade, para fibras nervosas motoras e sensoriais, 250
  tópico, composto, 259
  usos terapêuticos, 256
    na Odontologia, 256-258
  vasoconstritores nos
    efeitos do, 252, 447-448
    na Odontologia, 101-102, 101t
Anfetamina(s)
  abuso, 794-795
    características, 794-795
    estudos recentes, 790
    história, 789
  análogos, abuso, 796
  efeitos adversos, utilidade, 56t
  efeitos farmacológicos, 97-98, 794
  efeitos tóxicos, 104
  fórmula estrutural, 794f
  interações da meperidina com, 288
  para distúrbio de déficit de atenção e hiperatividade, 100-101
  para perda de peso, 101
  reações de fase I na, 35t-36t
  relação estrutura-atividade, 93t
  toxicidade, 795
Anfotericina B, 631-633
  efeitos adversos, 633
  fórmula estrutural, 632f
  interações da digoxina com, 411
  mecanismo de ação e usos clínicos, 632t
  para candidíase em pacientes com câncer, 777
  para infecções fúngicas, 631-633
Angina
  de Ludwig, patógenos causadores, 595
  estável, crônica, 414
  instável, 414
  pré-infarto, 414
  variante, 414
Angina de Ludwig, patógenos causadores, 595
Angina pectoris
  acelerada, 414
  fármacos para, 414-422. *Ver também* Antagonistas do receptor β-adrenérgico; Fármacos antianginosos; Bloqueadores do canal de cálcio; Nitrovasodilatadores.
  fisiopatologia e causas precipitantes, 415f
  prevenção, 416
    β-bloqueadores na, 112
  tipos, 414
Angina pré-infarto, 414
Angina variante, 414
Angioedema, anti-histamínicos H_1 para, 360-361
Angiogênese, quimioterapia do câncer e, 675
Angiotensina II, na hipertensão, 437
Anidulafungina
  fórmula estrutural, 636f
  mecanismo de ação e usos clínicos, 632t
  para infecções fúngicas, 636
Animais de laboratório, fármacos testados em, 61-64, 62f, 63t
Animais, testes de fármacos em, 61-64
Anisindiona, fórmula estrutural, 494f
Anisocitoses, descrição, 462q
Anistreplase
  como fibrinolítico, 490
  para o uso em emergências, 837
Anlodipino, para hipertensão, 439-440
Anorexia
  administração de digoxina e, 409
  fármacos simpatomiméticos para, 101
  relacionada à SIDA, dronabinol para, 799
Anorexígenos, nomes comerciais, 103q
Anormalidades cardiovasculares, polimorfismos do receptor β-adrenérgico e, 74
Anormalidades de condução, arritmias cardíacas e, 388-389, 389f
Anormalidades extrapiramidais
  dopamina e, 231
  fármacos antipsicóticos e, 168t
  por fármacos psicóticos, 166-167
Ansiedade, 185
  controle da, 751-770
  controle farmacológico da. *Ver também* Agentes ansiolíticos.
    abordagens para, 185, 753-754, 753f
    indicações para, 751-752, 759
    planejamento do tratamento para, 752
    seleção do paciente para, 752-753, 752q
  definição, 751
  dor e, 744, 751
  experiência do paciente, identificação, 752
  inibidores seletivos da recaptura da serotonina para, 376
  pré-operatória, redução da, 290
  relativa ao dentista, prevalência, 751, 752t
  terapia com benzodiazepínicos para, 189, 194, 194t
Ansiólise, definição, 263
Ansiolíticos, 185. *Ver também* Agentes ansiolíticos.
Antagonistas, ação dos
  competitivos e não competitivos, 9, 10f
  teoria estímulo-resposta e, 11
Antagonistas adrenérgicos, 106-116
  α
    não seletivos, efeitos adversos, 113t
    nomes, 115q
  α/β, nomes, 115q
  α1, seletivos, efeitos adversos, 113t

em odontologia, 114
história dos, 106
nomes, 115q
β, 109-114
comparação entre, 110t
efeitos adversos, 113t
efeitos farmacológicos, 109-112, 110t
fórmulas estruturais, 111f
história, 109
não seletivos, 109, 110t
nomes, 115q
para arritmias, 111
para hipertensão, 111-112
para insuficiência cardíaca congestiva, 405
química do, 109, 111f
seletivos, 110t
usos terapêuticos, 112-113
Antagonistas do hormônio antidiurético, 430-431
Antagonistas do receptor 5-HT3
como antieméticos, 521-522
para síndrome do intestino irritável, 527
Antagonistas do receptor 5-HT4, para síndrome do intestino irritável, 527
Antagonistas do receptor adrenérgico
α
não seletivos, 108-109, 108f
nomes, 448q-449q
α/β, 114
nomes, 448q-449q
α_1/β, para hipertensão, 442
α_1-seletivos
efeitos adversos, 107-108
para hipertensão, 441-442
usos terapêuticos, 107
β
absorção, destino e eliminação, 112
efeitos adversos, 113-114, 113t
indicações para, 400t
interações do vasoconstritor de anestésicos locais com, 447-448
nomes, 421q, 448q-449q
para angina, 112, 414
absorção, destino e eliminação, 418
efeitos adversos, 418
efeitos farmacológicos, 418
locais de ação, 415f
para ansiedade, 203
para arritmias, 113, 397-398
para doença de Parkinson, 238
para enxaqueca, 377, 377t
para glaucoma, 125t
para hipertensão, 440-442
absorção, destino e eliminação, 440
efeitos adversos, 440-441
efeitos farmacológicos, 440
para prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
para uso em emergência, 834t, 836
sensibilidade a, em idosos, 827, 831
Antagonistas do receptor de angiotensina II
nomes, 448q-449q
para insuficiência cardíaca crônica, 405
Antagonistas do receptor de angiotensina, para hipertensão, 438-439
Antagonistas do receptor de endotelina, para hipertensão, 446
Antagonistas do receptor de opioide, 313-315
nalmefeno como, 313
naloxona como, 313, 314f
naltrexona como, 313
Antagonistas do receptor H_2, nomes, 526q
Antagonistas hormonais, para câncer, 677t-684t, 690-691
Antagonistas opioides, nomes, 316q
Antiácidos
digoxina e, 411
nomes, 526q
para doença da úlcera péptica, 519
Antiandrógenos, para câncer, 677t-684t, 690
Antibióticos
β-lactâmicos, 596-609. *Ver também* Cefalosporina(s), Penicilina(s), *e fármacos específicos, p.ex.*, Meticilina.
abuso, 572-573
ação da cumarina-indandiona e, 495
ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 144, 143t
colite pseudomembranosa e, 587-588
concentração inibitória média, resistência microbiana e, 595
concentração inibitória mínima de, 582
contraceptivos orais e, 565
dependente da concentração *vs.* dependente do tempo, 582
digoxina e, 411-412
dispositivos de liberação local para, 731-732, 732t
dosagens, 581-584, 606t
dose "de ataque", 583
duração do uso dos, 583-584
efeitos pós-antibioticoterapia, 575
farmacocinética e farmacodinâmica de, 581
glicopeptídeo, 621. *Ver também* Vancomicina.
interação micro-organismo-hospedeiro e, 585-586
interações de produtos fitoterápicos com, 861t
macrolídeos. *Ver* Antibióticos macrolídeos.
mecanismos de ação, 573-575, 574f, 574t
meia-vida dos, 42t
na insuficiência renal, 51t, 584
nomes, 627q
novos, desenvolvimento, 588-589
para a doença da úlcera péptica, 518-519
para câncer, 677t-684t, 688-690
para infecções orais, 602t-603t
para profilaxia da diarreia do viajante, 525
peptídeo catiônico, 589
mecanismo de ação, 573
peptídicos, 589
poliênicos, para infecções fúngicas, 631-633
polimixina B, mecanismo de ação, 573
posologia, princípios, 581-584
profilaxia com, 762-771
condições médicas que não requerem, 764q
efeitos adversos, 762
futuro dos, 770
impacto econômico dos, 766
na prevenção de infecção metastática, 762-764
para endocardite infecciosa. *Ver também* Endocardite infecciosa, profilaxia antibiótica para.
para várias situações clínicas, 768-769
princípios, 762
problemas com, 762
relação risco-benefício da, 766
resistência microbiana e, 766, 770
usos, 762
reações adversas aos, 527, 586-588
gastrointestinais, 525
resistência microbiana aos, 575-576, 583
a fluoroquinolonas, 579-580
a metais pesados, 580-581
a tetraciclinas, 580
a um agente específico, 579-581
a vancomicina, 578-579
agrícolas, 587
aos macrolídeos, 579
aspectos históricos dos, 571
mecanismos da, 575t, 576-578
β–lactamases na, 576
bomba de efluxo de multidrogas e antibióticos como, 576-577
elementos de transposição (*transposons*) na, 577
integronas na, 577
transferência genética horizontal como, 577-578
nos patógenos microbianos, 578-579
nos patógenos orofaciais, 595-596
risco de toxicidade com, em idosos, 824-825
síndrome da alergia a múltiplos antibióticos e, 604-605
sistêmicos, para controle da placa, 730
terapia com
falhas na, 585, 593q
novas abordagens para, 588-589
princípios, 571-591
terapia combinada com, 585
tópicos, 625
nomes, 627q
uso e mau uso de, 572-573
uso na agricultura, resistência antibiótica e, 587
Antibióticos β lactâmicos, 609
mecanismo de ação dos, 573
Antibióticos glicopeptídicos, 621. *Ver também* Vancomicina.
Antibióticos macrolídeos, 609-613
absorção, destino e eliminação, 611-612
contraindicações para, 612-613
disponibilidade nos Estados Unidos, 610q
dosagens recomendadas, 606t
efeitos adversos, 612
espectro antibacteriano do, 609-611, 611q
interações da digoxina com, 411
interações medicamentosas com, 612, 612t
mecanismo de ação do, 573-575, 609-611
química e classificação dos, 609
resistência microbiana à, 579, 611
usos terapêuticos, 612
na Odontologia, 612
Antibióticos peptídicos, 589
Anticoagulante(s)
antídotos para, nomes, 509t
características farmacológicas, 495
de ação direta, 490-493
nomes, 509t
de ação indireta, 493-495
efeitos adversos, 495
interações medicamentosas envolvendo, 496q
mecanismos de ação, 493-494, 494f
nomes, 509t
em Odontologia, 490-495, 497-499
heparinas como, 490-493. *Ver também* Heparina(s).
orais, interações de opioides com, 316
rodenticidas contendo
fórmulas estruturais, 820f
toxicidade, 819
usos terapêuticos, 481
Anticolinesterásico(s), 120-124
absorção, destino e eliminação, 123
ação de fármacos bloqueadores neuromusculares e, 143-144, 143t
classificação, 121
efeitos adversos, 123-124, 124q
efeitos farmacológicos, 123
fármacos muscarínicos de ação direta *vs.*, 123
fórmulas estruturais, 121f
fundamentos históricos, 121
inseticidas que contêm
fórmulas estruturais, 816f
toxicidade, 809-813
mecanismo de ação, 121-123, 122f
nomes, 127q
para doença de Alzheimer, 126
para glaucoma, 124, 125t
para miastenia grave, 125
para reversão de superdosagem de agentes não despolarizantes, 143
química, 121
toxicidade, atropina para, 132
usos terapêuticos, 124-127
usos, 122t
Anticonvulsivantes, 209-229
ácido valproico como, 217-218
afetando a transmissão GABAérgica como, 219-221, 219f
barbitúricos como, 215-217
carbamazepina como, 217
definição, 211
experimentais, 222-223
hidantoínas como, 214-215. *Ver também* Hidantoínas.
mecanismos de ação, 213t
na Odontologia, 223-224
nomes, 224q
para nevralgia do trigêmeo, 379-380
química e relação estrutura-atividade, 214, 214f
reações adversas, 212, 216t
succinimidas como, 218-219
tolerância aos, 223

uso emergencial, 833t, 834
usos terapêuticos, 213t, 223
Anticorpo(s)
anti-idiotípico, nas vacinas para cárie, 663
humoral, no sistema imunológico, 655f, 656-661
IgA secretória, sistemas de vacinação e, 654
inibidor, para produtos do fator VIII, no manejo da hemofilia, 489
monoclonal. *Ver* Anticorpo(s) monoclonal(is).
preparações policlonais, 663
xenogeneico, administração oral, 664
Anticorpo(s) monoclonal(is)
em regiões determinantes de complementariedade (humanizado), 664
nomes, 665t
para câncer, 697t, 698-700
quiméricos, 664
usos, 664, 665t
Anticorpos humorais. *Ver também* Anticorpo(s).
no sistema imunológico, 655f, 656-661
Anticorpos monoclonais humanizados, 664
Anticorpos monoclonais quiméricos, 664
Anticorpos para imunoglobulina, no sistema imunológico, 653, 655f
Anticorpos xenogênicos, administração oral, 664
Antidepressivos, 170-180
ações dos, 172q
de segunda e terceira geração, 175-176
absorção, destino e eliminação, 175
características, 175
efeitos adversos, 174t, 176
efeitos farmacológicos, 175
na Odontologia, 179-180
usos terapêuticos, 179
desenvolvimento histórico dos, 162-163
efeitos analgésicos dos, 299
início de ação lento, hipóteses para o, 170-171
interações do ácido propiônico com, 333-334
mecanismos de ação, 170, 170t
na Odontologia, 180
nomes, 182q-183q
para doença de Parkinson, 233t, 238
para síndromes de dor crônica, 376-377
potenciadores, 178
potenciais, 178
receptores ligados por, efeitos terapêuticos e adversos dos, 160t
tricíclicos. *Ver* Antidepressivos tricíclicos.
usos terapêuticos, 178-180
Antidepressivos tricíclicos, 172-175
absorção, destino e eliminação dos, 173
características dos, 171
como adjuvantes na analgesia, 306
desenvolvimento e uso dos, 162
efeitos adversos, 173, 174t
efeitos farmacológicos, 172-173
inibição de recaptura da 5-HT por, 369
na Odontologia, 179
para doença de Parkinson, 233t
para dor orofacial crônica, 180, 376
para profilaxia da enxaqueca, 376
química e relações estrutura-atividade dos, 172
usos terapêuticos, 178
Antieméticos, 521-522. *Ver também* Náusea e vômito.
ação de fármacos antipsicóticos e, 166
dronabinol como, 799
na Odontologia, 517t
nomes, 383q-384q, 526q
para enxaquecas, 374-375
Antiespasmódicos
nomes, 526q
para síndrome do intestino irritável, 527
Antiestrógenos, para câncer, 677t-684t, 690
Antifibrinolíticos, 490. *Ver também* Fibrinólise.
Antígeno(s)
apresentação, na resposta imunológica específica, 657f, 658-660
extracelulares, no processamento do antígeno, 656-658
intracelular, no processamento do antígeno, 656-658
processamento, na resposta imunológica específica, 656, 657f
Anti-histamínicos, 199, 356-364
absorção, destino e eliminação, 199
de segunda geração, 357
efeitos adversos e interações medicamentosas com, 199
efeitos farmacológicos, 199
H_1, 357-362
absorção, destino e eliminação, 359-360
aplicações clínicas, 360-361
como antieméticos, 522
efeitos adversos, 361
efeitos farmacológicos, 357-359, 359f
nomes, 364t
química e classificação, 357, 357t-358t
usos terapêuticos, 360-361
em Odontologia, 361-362
H_2, 362-364
absorção, destino e eliminação, 362
efeitos adversos, 364
efeitos farmacológicos, 362, 363f
nomes, 364t
para doença da úlcera péptica, 517-518
comparação entre, 518t
química e classificação, 362, 362f
usos terapêuticos, 362-364
para enxaqueca, 377
para pré-medicação em anestesia, 290-291, 290t
para sedação oral, 757-758
para sedação, 289
relaxantes musculares de ação central, sedativos hipnóticos e fármacos ansiolíticos *vs.*, 201t
uso emergencial, 833t, 834
usos, 319
Antimetabólitos
competição por ligante e, 7
para câncer, 685-688
Antioxidantes, para doença de Parkinson, 238
Antiplasmina α_2, na fibrinólise, 490
Antisialagogos, 521
na Odontologia, 517t
Antissépticos
classificação, 736-737, 737t
definição, 736
ideal, 736
na Odontologia, 740
nomes, 741q
urinários, 626
Antissépticos urinários, 626
Antitoxinas, 664
nomes, 671q
Antitrombina III
inibição da coagulação pela, 483-484
na ação da heparina, 492
na hemostasia, 483-484
Antitussígenos, 512
nomes, 513q-514q
Antivenenos, 664
Aplicação de Novos Fármacos, 64
Aplicação IND, para novos fármacos, 64
Aplicação tópica
absorção de fármacos e, 25-26
de agentes para dor neuropática orofacial, 381-383
de antibióticos, 625
de descongestionantes nasais, 513
de fatores da coagulação, 485-486
dos anestésicos locais, 256
Apolipoproteína E, polimorfismos genéticos, 74
Apomorfina
como emético, 521
para doença de Parkinson, 233t, 237
Apoproteínas, no metabolismo de lipoproteínas, 450-451
Apoptose
de hepatócitos no alcoolismo, 708
na resposta imunológica, 660, 660f
propriocida, 661
Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations, 842
Aprepitanto, como antiemético, 522
Aprotinina, ação anticoagulante, 493
Aquaporinas, 19
Área de superfície, no cálculo de dosagem de fármacos para crianças, 849, 849f
Arecolina, 117
Arestina, para liberação local oral de fármacos, 731, 732t
Argatrobana, como inibidor da trombina, 493
Aripiprazol
efeitos adversos, 168t
efeitos antipsicóticos do, 164-165
metabolismo, 169t
para esquizofrenia, 163
potência relativa de afinidade dos antagonistas do receptor para, 163t
Arritmias
anti-histamínicos H1, 361
comuns, padrões eletrocardiográficos, 389-390, 390f
digoxina para, 410
fármacos para, 256, 386-401. *Ver também* Fármacos antiarrítmicos *e fármacos específicos, p.ex.*, Quinidina.
fisiologia básica, 386-387
origens dos, 387-389
uso de fármacos bloqueadores neuromusculares e, 142
Arritmias cardíacas. *Ver* Arritmias.
Arroz vermelho, perfil farmacológico do, 858t-859t
Articaína
atividade, correlatos físico-químicos, 244t
fórmula estrutural, 244f
para anestesia odontológica, 257
preparações e dosagens, 258-259
Articulação(s), protética
infecção, taxa de risco absoluto para, por procedimento odontológico simples, 765q
profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos e, 768
Articulação temporomandibular (ATM)
disfunção da
glicocorticoides para, 544
pós-radiação, 785
quimioterapia do câncer e, 775
inflamação, corticosteroides para, 378
Artrite
gotosa, 322
reumatoide. *Ver* Artrite reumatoide.
Artrite reumatoide
corticosteroides para, 543
fármacos utilizados para, 329
nomes, 348q
piroxicam para, 336
salicilatos para, 327
terapia com glicocorticoides para, doença da úlcera péptica e, 545
Asma
controle da
níveis, 510t
terapia medicamentosa para, etapas na, 510t
definição, 502
fármacos para, 503-510
anticolinérgicos como, 508
broncodilatadores como, 504-506
cetotifeno como, 509
corticosteroides como, 503-504, 543
nomes, 513q-514q
cromolina† como, 508-509
metotrexato como, 509
modificadores dos leucotrienos como, 508
nedocromila como, 509
nomes, 513q-514q
omalizumabe como, 509-510
profilático, nomes, 513q-514q
teofilina como, 507-508
usados comumente, propriedades dos, 511t
farmacoterapia para, 510
fisiopatologia do, 502
induzida pelo ácido acetilsalicílico, 511
intolerância ao ácido acetilsalicílico e, 330
prevalência, 502
procedimentos odontológicos para pacientes com, 511-512
Asparaginase, para câncer, 691
Astemizol, efeitos adversos, 361
Astragalus, perfil farmacológico, 858t-859t

Astrócitos, 151
Astróglia, 151
Atazanavir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Atenolol. *Ver também* Antagonistas do receptor adrenérgico, β.
  efeitos farmacológicos, 110t
  fórmula estrutural, 111f, 441f
  para uso em emergências, 836
Aterosclerose
  causas e efeitos, 450
  colesterol e, 450-454
  distúrbios clínicos resultantes, 436q
  fatores de risco para, 452
  lipoproteínas na, 452
Atipamezol, como agonista/antagonista do receptor adrenérgico α_2, 203-204
Ativador do plasminogênio tecidual
  na fibrinólise, 490, 491f
  para trombose miocárdica, 490
Atividade antimicrobiana, de desinfetantes e antissépticos, 737t
Atividade antimuscarínica, dos anti-histamínicos, 359
Atividade da ciclo-oxigenase (COX)
  inibidores de
    AINEs *vs.* acetaminofeno como, 326t
    COX-2
      AINEs (anti-inflamatórios não esteroidais) tradicionais *vs.*, 747
      para controle da dor, 746-747, 747f
      seletivos, 337-339. *Ver também* Inibidores seletivos da ciclo-oxigenase 2.
    efeitos adversos, 329
    na ação dos salicilatos, 324-326, 325f
    na Odontologia, 339
    para inibição plaquetária, 495-497
  isoformas de
    COX-1, 321, 321f
    COX-2, 321, 321f, 337-339
    funções fisiológicas, 321, 321f
  na síntese de prostaglandinas, 297
Atividade da COX. *Ver* Atividade da ciclo-oxigenase (COX).
Atividade da enzima microssomal hepática, 35t-36t
  ação anticonvulsivante e, 212, 212q, 224
  metabolismo dos barbitúricos e, 197
Atividade da enzima microssomal, hepática. *Ver também* Atividade da enzima microssomal hepática.
  indução, 38-39
  inibição competitiva, 38
  no metabolismo de fármacos, 31-34, 35t-36t, 197
  substâncias intermediárias na, toxicidade, 39
Atividade do inibidor do fator oito (FEIBA), para hemorragia em hemofílicos, 489
Atividade estabilizadora da membrana, por bloqueadores β, 109
Atividades da vida diária, bacteremia oral resultante, *vs.* procedimentos odontológicos, 763, 765-766, 766q
Atomoxetina, 177
Atonia da bexiga urinária, fármacos colinérgicos para, 126
Atorvastatina
  efeitos adversos, 56t
  para hiperlipidemia, 456-457
Atracúrio
  ação e estrutura química, 139, 140f
  propriedades farmacológicas, 141t
Atrazina
  fórmula estrutural, 818f
  toxicidade, 818
Atridox®, para liberação de fármacos orais locais, 731, 732t
Atripla®, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Atropina. *Ver também* Fármacos antimuscarínicos.
  absorção e eliminação, 131
  efeitos, 48
    antimuscarínicos, escopolamina *vs.*, 129-130, 129t
    no sistema nervoso central, 131
    no sistema nervoso periférico, 130-131
  fórmula estrutural, 129t
  inibição da acetilcolina pela, 11
  intoxicação com, 126, 133
  na Odontologia, doses orais e preparações para, 133t
  para intoxicação por cogumelo, 120, 132
  para pré-medicação em anestesia, 290-291, 290t
  para toxicidade de anticolinesterásicos, 132
  para uso em emergências, 834t-836t, 836
  volume de distribuição, 28t
Audição, perda de, induzida por macrolídeos, 612
Auranofina, para artrite reumatoide, 345
Aurotioglicose, para artrite reumatoide, 345
Autacoides, 353
Autorreceptor
  função do, 369
  somatodendrítico, função do, 369
Autorreceptor terminal, 366
  função do, 369
Avulsão dentária, quimioterapia do câncer e, 778, 779t
Axônios, 149-150
  de neurônios serotoninérgicos, 368
  suscetibilidade dos, a anestésicos locais, 250f
Axonopatia, distal, 806
Azacitadina, para câncer, 694
Azacitidina, para câncer, 677t-684t
Azaspirodecanodionas, 199
Azatioprina
  em imunoterapia, 668
  para artrite reumatoide, 345
Azelastina
  fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
  para alergias nasais, 360
Azia (acidez gástrica), 516
Azitromicina. *Ver também* Antibióticos macrolídeos.
  dosagens recomendadas, 606t
  introdução da, 609
  na Odontologia, 612
  para a diarreia do viajante, 525
Azóis, para infecções fúngicas, 633-635, 634f
Aztreonam, 607q
  características, 609
  fórmula estrutural, 610f
Azul de Evans, corante, volume de distribuição do, 28t
Azul de metileno
  fórmula estrutural, 731f
  para fotodesinfecção oral, 730

B

'-Bloqueadores. *Ver* Antagonistas do receptor adrenérgico, β.
Bacampicilina, 598t-599t, 599
Bacilo de Calmette-Guérin (BCG), 663, 677t-684t
Bacilos
  Gram-negativos, infecções devidas a, antibióticos para, 602t-603t
  Gram-positivos, infecções devidas a, antibióticos para, 602t-603t
Bacitracina, tópica, 625
Baclofeno
  efeitos adversos, 203
  efeitos colaterais, 56t
  fórmula estrutural, 201f
  para dor musculoesquelética, 202, 378
  para relaxamento muscular, 203
  transmissão neuromuscular e, 144
Baço, anemia de células falciformes, 467
Bacteriófagos, terapia com, 625-625
Barbitúricos, 195-198
  absorção, destino e eliminação, 197, 217
  abuso, estudos recentes, 790
  benzodiazepínicos *vs.*, 188
  como anticonvulsivantes, 215-217
  duração da ação dos, 197t
  efeitos adversos, 197-198, 216t, 217
  efeitos farmacológicos, 196-197, 217
  interações de produtos fitoterápicos com, 861t
  interações medicamentosas com, 192t
  mecanismos de ação, 196, 213t
  na Odontologia, 203-204
  para anestesia intravenosa e sedação, 283-286
  para sedação intravenosa, 758
  para sedação profunda e anestesia geral, 759
  química e relações estrutura-atividade, 195-196, 195f, 196t
  usos terapêuticos, 198, 213t
Barorreceptores, no controle da pressão sanguínea, 434-435
Barreira hematoencefálica
  absorção de barbitúricos e, 197
  ação de fármacos e, 27, 149
  término do efeito de fármacos no SNC e, 156
Barreira lipoide, transferência placentária e, 27-28
Barreira sangue-líquido cerebroespinal, distribuição de fármacos e, 27
Basiliximabe
  como MAb quimérico, 664
  nomes comerciais e indicadores para, 665t
Basófilos, histamina em, 318, 353
Bcl-2, na inibição da apoptose, 654, 660f
Beclometasona, dipropionato
  intranasal, para rinite, 513
  para asma, 504
Beladona, alcaloides da. *Ver também* Fármacos antimuscarínicos.
  absorção e eliminação, 131
Bendamustina, para câncer, 677t-684t
  cloridrato de, para câncer, 685f
Bendroflumetiazida, dados farmacocinéticos, 426t
Benzatina, penicilina G, 598t-599t
  farmacocinética, 600-601
Benzeno, efeitos tóxicos, 807
  toxicidade, 815
Benzisoxazóis
  efeitos adversos, 168t
  relações estrutura-atividade, 165
Benzo*[a]*pireno, indução do, no metabolismo, 38
Benzocaína
  fórmula estrutural, 244f
  insolubilidade em água, 17-18
  preparações e dosagens, 259
  reações de fase I na, 35t-36t
Benzodiazepínico(s), 186-195
  absorção, destino e eliminação, 189-191, 190t
  abuso de, 191, 793-794
    características do, 793
  ações, no SNC, 148t
  agentes de reversão para, 760
  antagonistas, 193, 193f
  barbitúricos *vs.*, 188
  características, 186
  como antieméticos, 522
  como fármacos antipsicóticos, 165
  efeitos adversos, 191-193
  efeitos farmacológicos, 189
  etanol e, 706
  hipnóticos, 189
  interações de produtos fitoterápicos com, 861t
  interações medicamentosas com, 191-193, 192t
  mecanismos de ação, 186-189, 213t
    complexo receptor $GABA_A$ e, 187f-188f
    no sistema límbico, 148-149
  na Odontologia, 204
  opioides com, para sedação profunda, 759
  para alcoolismo, 709-710
  para anestesia intravenosa, 286-287
  para convulsões, 219-220
    devidas à anestesia local, 254
    mecanismos de ação, complexo receptor $GABA_A$ e, 219-220
  para doença de Parkinson, 238
  para dor musculoesquelética, 379
  para pré-medicação em anestesia, 290-291, 290t
  para relaxamento muscular, 202
  para sedação oral, 757
  para uso em emergências, 834
  química e relações estrutura-atividade de, 186, 186f, 187t

receptores para, 188-189
risco de toxicidade com, em idosos, 191, 825t
usos terapêuticos, 194-195, 194t, 213t
Benzonatato, para supressão da tosse, 512
Benzoquinona, fórmula estrutural, 815f
Benztropina
fórmula estrutural, 129t
para doença de Parkinson, 233t
Bepridil, efeitos cardiovasculares, *vs.* outros bloqueadores do canal de cálcio, 420t
Betametasona
dose, administração e preparações, 547t
potência, 541t
Betanecol
efeitos farmacológicos, 119
estrutura do, 118f
mecanismo de ação, 117-118
para estimulação da glândula salivar, 784
para estimulação gastrointestinal, 525
para íleo paralítico, 126
Betaxolol, para insuficiência cardíaca crônica, 405
Betazol, usos terapêuticos, 356
Bevacizumabe, para câncer, 697t, 699
Bexaroteno, para câncer, 677t-684t, 694-695
Bexiga urinária, efeitos de catecolaminas endógenas na, 94-95
Bicalutamida
como bloqueador do receptor androgênico, 565
para câncer, 677t-684t, 691
Bicarbonato de sódio
para doença da úlcera péptica, 519
para uso em emergências, 834t, 837
Bifosfato e sódio, como laxante, 523-524
Biguanidas
nomes, 741q
para diabetes, 554
contraindicações para, 554
efeitos adversos, 554
farmacocinética, 554
mecanismo de ação, 554
Biodisponibilidade de fármacos
equivalência química e biológica e, 842
formulações de fármacos e, 23
Biofilme dental. *Ver também* Placa.
supragengival e subgengival, 724
terapia farmacológica para, 724-735. *Ver também* Agentes antiplaca/antigengivite.
Biperideno, para doença de Parkinson, 233t
Bisacodil, como laxante, 523
Bis-biguanida(s)
fórmula estrutural, 727f
no controle/prevenção da placa, 727-728
em produtos bucais, agente e nomes comerciais, 731t
Bisfenóis
como antissépticos, 739
não aniônicos, no controle/prevenção da placa, 728-729
em produtos bucais, agentes e nomes comerciais, 731t
Bisfosfonatos, 535-537
efeitos adversos, 537
efeitos, 537f
farmacocinética, 535-536
para câncer, 694
osteonecrose mandibular relacionada aos, 776, 776f
usos terapêuticos, 536-537
vias funcionais, 537f
Bis-GMA, resinas à base de, segurança, 566
Bismuto, subsalicilato de
para diarreia, 524-525
para prevenção da diarreia do viajante, 525
Bisoprolol, para insuficiência cardíaca crônica, 405
Bivalirudina, com inibidor de trombina, 493
Bleomicina, para câncer, 677t-684t, 689
Bloqueadores da entrada de cálcio. *Ver* Bloqueadores do canal de cálcio.
Bloqueadores da junção neuromuscular, 139-145
absorção, destino e eliminação, 142
aplicações, na Odontologia, 144
despolarizantes
ação e fórmula estrutural dos, 140-141, 140f
fórmula estrutural dos, 140f
duração da ação, 141t, 142
efeitos adversos, 143
efeitos farmacológicos, 141-142
início da ação, 141t, 142
interações medicamentosas com, 143-144
não despolarizantes
ação e fórmula estrutural, 139-140, 140f
fármacos bloqueadores neuromusculares e, 144
usos terapêuticos, 143
Bloqueadores do canal de cálcio
efeitos farmacológicos, 420t
fórmulas estruturais, 419f
hiperplasia gengival devida aos, 527
indicações para, 419
nomes, 421q
para angina, 414, 418-420
absorção, destino e eliminação, 419
efeitos adversos, 420
efeitos farmacológicos, 419
química e classificação, 418-419
para enxaqueca e cefaleia em salvas, 377
para hipertensão, 439-440
absorção, destino e eliminação, 440
efeitos farmacológicos, 439-440
sítios de ação, 421q
Bloqueadores ganglionares, 137-139
absorção, destino e eliminação, 138
classificação dos, 137
efeitos adversos, 139
na Odontologia, 139
não despolarizantes
efeitos farmacológicos, 137-138, 138t
fórmulas estruturais, 137, 137f
nomes, 146q
para hipertensão, 446
usos terapêuticos, 138-139
Bloqueio
epidural, 256
nervoso
com anestésicos locais, 246-250, 256
dependente de frequência, 246-247
diferencial, 248-250, 250f
fásico, 246
transicional, 246
uso-dependente, 246-247
Bloqueio cardíaco
aspectos eletrocardiográficos do, 389-390, 390f
nas arritmias cardíacas, 389, 389f
Bloqueio dependente de frequência, pelos anestésicos locais, 246-247
Bloqueio dependente do uso, por anestésicos locais, 246-249
Bloqueio diferencial nervoso, anestésicos locais e, 248-250, 250f
Bloqueio epidural, com anestésicos locais, 256
Bloqueio fásico, por anestésicos locais, 246
Bloqueio motor, *vs.* bloqueio sensitivo, ação anestésica local e, 250
Bloqueio nervoso. *Ver* Bloqueio, nervoso.
Bloqueio sensitivo *vs.* bloqueio motor, ação de anestésicos locais e, 250
Bloqueio transicional, por anestésicos locais, 246
Boca. *Ver também como* Oral.
complicações da terapia para o câncer envolvendo, 772-786, 773q
efeitos dos anticonvulsivantes na, 224
"Boca de trincheira", 594
Boca seca. *Ver* Xerostomia.
Bócio
tóxico difuso, 532
tóxico nodular, 532
Bócio nodular tóxico, 532
Bomba osmótica elementar, absorção de fármacos e, 23
Bombas de efluxo de multidrogas, na resistência aos antibióticos, 576-577
Bortezomibe, para mieloma múltiplo, 697t
Bosentana, para hipertensão, 446
Bradicinina
efeitos farmacológicos, 323
em processos inflamatórios, 323
Bretílio
efeitos, 392t
propriedades farmacocinéticas, 393t
tosilato de
absorção, destino e eliminação, 398
efeitos adversos, 398
efeitos farmacológicos, 398
indicações para, 400t
para arritmias, 398
Brodifacoum†
fórmula estrutural, 820f
toxicidade, 819
Bromadiolona
fórmula estrutural, 820f
toxicidade, 819
Brometo de propantelina, na Odontologia, 133t
Bromoclоropropano, toxicidade, 818
Bromocriptina
aplicações terapêuticas, 95-96
fórmula estrutural, 234f
para doença de Parkinson, 233t, 236
para síndromes distônicas, 239
Broncoconstrição, na intolerância ao ácido acetilsalicílico, 330
Broncodilatação, induzida por catecolaminas endógenas, 95
Broncodilatadores
agonistas adrenérgicos como, 100
nomes, 103q
para asma, 504-506
efedrina como, 507
epinefrina como, 506-507
isoprenalina como, 507
nomes, 513q-514q
para uso em emergências, 833
Broncoespasmo
ação anti-histamínica e, 359
efeitos adversos de β-bloqueadores no, 114
Broncoscopia, fármacos bloqueadores neuromusculares na, 143
Bronfeniramina, maleato, fórmula estrutural e dosagens, 357t-358t
Buclizina, cloridrato de, fórmula estrutural e dosagens, 357t-358t
Budesonida intranasal, para rinite, 513
Buformina, para diabetes, 554. *Ver também* Biguanidas, para diabetes.
Bumetanida
absorção, destino e eliminação, 429
fórmula estrutural, 428f
Bungarotoxina α, transmissão neuromuscular e, 145
Bupivacaína
atividade, correlatos físico-químicos, 244t
cardiotoxidade, 250
efeitos adversos, 56t
fórmula estrutural, 244f
para anestesia dentária, 257
preparações e dosagens, 259
Buprenorfina
dose, duração, e administração, 310t
efeitos farmacológicos, 315
para dependência de opioides, 793
Bupropiona, 175
efeitos adversos, 174t
fórmula estrutural, 175f
usos terapêuticos, 179
Burimamida, descoberta, 357, 362
Burton, linhas de, por exposição ao chumbo, 811-812
Buspirona
como antidepressivo, 178
fórmula estrutural, 200f
para ansiedade, 185, 200
uso de benzodiazepínicos e, 200
Bussulfano
fórmula estrutural, 685f
para câncer, 677t-684t, 685
Butila, nitrito de, abuso, 800
Butirofenonas
efeitos adversos, 168t
relações estrutura-atividade, 162f, 163
Butorfanol
dose, duração e administração, 310t
efeitos farmacológicos do, 314-315
para anestesia intravenosa, 288t, 289, 759

C

Cadeias globina, na hemoglobina, 460-461
  distúrbios das, anemia por, 466-467. *Ver também* Talassemia.
Cádmio, envenenamento por, tratamento para, 813t
Cafeína, em combinação com analgésicos não opioides, 342, 343t
Calcifediol, ações do, 535
Cálcio
  antagonistas do. *Ver* Bloqueadores do canal de cálcio.
  diuréticos tiazídicos e, 426
  homeostasia do, hormônios da, 534-537
  liberação de
    na estimulação nervosa, 155
    na hipertermia maligna, 146
  metabolismo, fármacos que afetam, nomes para, 537q-538q
  na ativação plaquetária, 479-480, 479f
  na contração do músculo cardíaco, 402
  plasmático, terapia com digoxina e, 410-411
  secreção de paratormônio e, 534
Calcitonina, 534
Calcitriol
  ações, 535
  fórmula estrutural, 535f
Calicreína, 323
Calor, percepção, 296
Camada lipídica dupla, da membrana plasmática, ação anestésica e, 265
Camptotecinas, para câncer, 692
Canabinoides
  como antieméticos, 522
  como transmissores do sistema nervoso central, 153t, 155
Canais de potássio
  abertura dos, por receptores de serotonina, 369
  bloqueio dos, seletividade dos anestésicos locais e, 250
  fechamento dos, por receptores de serotonina, 370-371
Canais de potencial de receptor transitório (TRP), nos neurônios nociceptivos, 296
Canais de receptores vaniloides, em neurônios nociceptivos, 296
Canais de TRP (potencial de receptor transitório), nos neurônios nociceptivos, 296
Canais iônicos
  cloreto. *Ver* Canais iônicos de cloreto.
  dependente de ligante, 3, 3f
    ação anestésica e, 265-266
    no sistema receptor GABA A, ácido valproico e, 218
    nos neurônios nociceptivos, 296
  dependentes de voltagem, 2
    ação anestésica e, 266
  difusão passiva e, 19
  nos mecanismos eletrofisiológicos cardíacos, 386-387, 388f
    defeitos nos, arritmias por, 389
  receptores ligados à, 2-3, 3f, 86-87, 86f
Canais iônicos de cloreto de cálcio, no sistema receptor $GABA_A$, ácido valproico e, 218
Canais iônicos de cloreto, no sistema receptor $GABA_A$
  ação anestésica e, 265
  ação de barbitúricos e, 196
  ação de benzodiazepínicos e, 186-189, 187f-188f
Canais iônicos dependentes de voltagem, 2
  ação anestésica e, 266
Canais transmembrana, difusão passiva e, 19
Canal(is) de cálcio
  ação da fenitoína no, 214-215
  efeitos do bloqueadores do canal de cálcio no, 419, 419q
  em neurônios nociceptivos, 296, 306
  na eletrofisiologia cardíaca, 386-387, 388f
    arritmias e, 389
Canal(is) de sódio
  ação da fenitoína e, 214
  ação de anestésicos locais e, 246
  bloqueio do, por bloqueadores β, 109
  estrutura funcional do, 246, 247f
  na eletrofisiologia cardíaca, 386-387, 388f
  na eletrofisiologia cardíaca, defeitos na, arritmias por, 389
  na estimulação nervosa, 155
  receptores ligados ao, 2
Canamicina. *Ver também* Aminoglicosídeos.
  desenvolvimento, 620
Câncer
  bisfosfonatos para, 536-537
  quimioterapia para, 674-701. *Ver também* Fármacos antineoplásicos, Quimioterapia do câncer.
  epoetina alfa para, 472-473
  radioterapia para, complicações orais, 780-785, 782q
    aguda, 782-783
    tardia, 783-785
  transplante de células hematopoiéticas para, infecções orais e, 780, 781t
Candidíase
  em pacientes que abusam de fármacos/drogas, 801
  oral
    em pacientes imunodeprimidos, 776-777
    pós-radiação, 782
    tratamento, 637
  orofaríngea, por corticosteroides inalados, 504
  terapia pós-radiação, 784
Cannabis sativa, 798-799
Caolina, para diarreia, 524
Capacidade de ligação de ferro total, 462
Capacidade limitada, reações de, na absorção e eliminação, 41
Capecitabina, para câncer, 677t-684t, 688
Capsaicina, tópica, para dor neuropática orofacial, 381-383
Captopril
  absorção, destino e eliminação, 438
  fórmula estrutural, 438f
Carbacol
  efeitos farmacológicos, 119
  estrutura, 118f
  para tratamento do glaucoma, 124, 125t
Carbamazepina
  absorção, destino e eliminação, 217
  ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 143t
  convulsões provocadas pela, 212
  efeitos farmacológicos, 217
  efeitos tóxicos, 807
  fórmula estrutural, 214f
  interações, com benzodiazepínicos, 192, 192t
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
  para convulsões na abstinência de sedativo-hipnótico, 794
  para mania, 182
  para nevralgia do trigêmeo, 379
  reações adversas à, 216t, 217
Carbapenens, 607q, 609
Carbaril
  fórmula estrutural, 816f
  toxicidade, 817
Carbenicilina, 598t-599t, 599
Carbidopa
  combinada à levodopa, para doença de Parkinson, 232, 233t
  fórmula estrutural, 234f
Carbinoxamina, maleato de, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Carboidratos, metabolismo dos
  ação da insulina, 551t
  efeitos dos glicocorticoides, 541
Carbonato de cálcio, para doença da úlcera péptica, 519
Carboplatina
  fórmula estrutural, 691f
  para câncer, 677t-684t, 692
Carboxi-hemoglobina, efeito na dissociação do oxigênio, 813-814, 814f
Carboxipenicilinas, 598t-599t
Carcinoide, secreção de histamina a partir do, 353-354
Cardiopatia isquêmica, β-bloqueadores para, 112
Cáries
  agentes anticárie para, 712-721
  causas de, 712, 713f
  fluoreto tópico e, 717-720
  induzidas por xerostomia, 784
  na quimioterapia do câncer, 778
  placa dental e, 724
  rampantes, em pacientes que abusam de fármacos/drogas, 801
  uso de antidepressivos e, 180
  vacinas para, 663
Carisoprodol
  estrutura química do, 201f
  para dor musculoesquelética, 378
  para relaxamento muscular, 201
    doses, 202t
Carmustina, para câncer, 677t-684t
Carreador, silencioso, de talassemia, 466
Carvão ativado, como adsorvente, 521
Carvedilol
  ações e usos terapêuticos, 114
  para hipertensão, 442
  para insuficiência cardíaca congestiva, 405
Cáscara sagrada
  como laxativo, 523
  perfil farmacológico, 858t-859t
Cascata da coagulação, 481-483, 482f
Caspases, na apoptose, 660, 660f
Caspofungina
  acetato de caspofungina
    fórmula estrutural, 636f
    mecanismo de ação e usos clínicos, 632t
    para infecções fúngicas, 635
  introdução da, 588
  para candidíase em pacientes com câncer, 777
Catárticos
  osmóticos, 523-524, 523f
    para síndrome do intestino irritável, 527
  salinos, como laxantes, 523-524, 523f
Catecolaminas. *Ver também* Agonistas do receptor adrenérgico; Dopamina; Epinefrina; Norepinefrina.
  biotransformação e eliminação, 98, 98f
  destino das, 85
  endógenas
    efeitos cardíacos, 94
    efeitos farmacológicos das, 92-95
    efeitos metabólicos, 95
    efeitos na musculatura lisa não vascular das, 94-95
    efeitos nas glândulas salivares das, 95
    efeitos no SNC das, 95
    efeitos vasculares das, 92-94
  liberação, 82
  para insuficiência cardíaca congestiva, 411
  secreção, histamina, 356
  síntese, 82
Catecol-O-metiltransferase (COMT)
  carbidopa e, 232, 232f
  inibidores da
    na Odontologia, 240
    para doença de Parkinson, 235-236, 236f
  no metabolismo de catecolaminas, 98-99, 98f
Cavéolas, na endocitose, 20
Cavidade bucal
  absorção de fármacos na, 725
  depuração de fármacos na, 725
  distribuição de fármacos na, 725
  farmacocinética, 725-726, 726f
  metabolismo de fármacos e, 725
Cefaleia. *Ver também* Enxaqueca.
  "histamínica", 356
  responsiva à indometacina, 377-378, 377q
Cefalexina, dosagens recomendadas, 606t
Cefalosporina(s), 605-609
  absorção, destino e eliminação, 607
  classificação, 605, 607q, 608t
  contraindicações para, 609
  efeitos adversos, 609
  espectro antibacteriano, 606
  interações medicamentosas com, 609
  mecanismo de ação, 606
  micro-organismos suscetíveis às, 608t
  química, 605
  resistência bacteriana a, 606-607
  risco de toxicidade, em idosos, 824-825, 825t

sensibilidade cruzada, com penicilinas, 609
usos terapêuticos, 609
na Odontologia, 609
Cefator†, dosagens recomendadas, 606t
Cefoxitina, na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
Cefradina, dosagens recomendadas, 606t
Celecoxibe
atividade inibidora da COX, 325f
fórmula estrutural, 338f
para condições inflamatórias, 337-338
para dor orofacial crônica, 747
Célula(s)
entrada de fármacos na, distribuição de fármacos e, 26-27
funções, ação dos anestésicos locais e, 252
imunes, 651
na percepção da dor, 297
Célula(s) T
ativação, na resposta imunológica específica, 657f
CD8+, mecanismo de supressão, 661
diferenciação, na resposta imunológica específica, 659f, 660
efeitos da interleucina-1nas, 669t
fatores estimuladores, citocinas nas, relações funcionais, 654t
maturação funcional, na resposta imunológica específica, 658
no sistema imunológico, 651, 652f
proliferação, na resposta imunológica específica, 658
Célula(s)-tronco
fator de célula-tronco e, 473
fetal, no tratamento da doença de Parkinson, 233t
no sistema imunológico, 651, 652f
pluripotente/multipotente, 460, 651, 652f
Células B
citocinas nas, fatores estimuladores, 654t
efeitos da interleucina-1, 669t
Células bipolares, 150-151
Células da ilhota, na percepção da dor, 296
Células do nó SA, em canais iônicos na, 386-387, 388f
Células espumosas, 450
Célula falciforme traço, 467
Células imunológicas
na percepção da dor, 297
Células linfoides, efeitos da interleucina-1 nas, 669t
Células mieloides, efeitos da interleucina-1 em, 669t
Células *natural killer* (NK), 651, 652f
efeitos da interleucina-1 nas, 669t
efeitos da interleucina-2 nas, 669
Células pseudobipolares, 150-151
Células sanguíneas, no sistema imunológico, 651, 652f
Células sanguíneas vermelhas (RBCs), 460. *Ver também* Eritrócitos.
Células-tronco linfoides, no sistema imunológico, 651, 652f
Células-tronco mieloides, no sistema imunológico, 651, 652f
Células-tronco, na percepção da dor, 296
Células-tronco pluripotentes, no sistema imunológico, 460, 651, 652f
Celulite, orofacial, 592
micro-organismos associados à, 593t
Cerivastatina, para hiperlipidemia, 456-457
Cetamina
derivados, abuso, 798
efeitos adversos, 56t
fórmula estrutural, 277f
para anestesia intravenosa, 285-286
para sedação oral, 758
para sedação profunda e anestesia geral, 759
para tratamento da dor crônica, 380-381
tópica, para dor neuropática orofacial, 383
usos terapêuticos, 286
Cetilamina†, fluoridrato (hidrofluoreto) de
em dentifrícios fluoretados, 720
fórmula estrutural, 719f
Cetirizina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Cetoconazol
como antagonista do receptor de andrógeno, 565
fórmula estrutural, 639t
para infecções fúngicas, 633
Cetolidas, 613
Cetoprofeno
atividade inibidora da COX, 325f
fórmula estrutural, 332f
para analgesia
características do, 333
dosagem do, 340t
tópico, para dor neuropática orofacial, 383
Cetorolaco
atividade inibidora da COX, 325f
dosagem do, 340t
fórmula estrutural, 335f
para condições inflamatórias, 334
para dor musculoesquelética, 379
seletividade do, para inibição de COX-1 sobre a COX-2, 334
Cetotifeno, para profilaxia da asma, 509
Cetuximabe, para câncer, 697t, 699-700
Cevimelina, 117
absorção e metabolismo, 120
para estimulação de glândulas salivares, 783-784
para xerostomia, 125
reações adversas à, 120
Choque
histamina, 356
tratamento do, agonistas adrenérgicos para, 99-100
Choque cardiogênico, tratamento do, 100
Choque hipovolêmico, tratamento do, 99-100
Choque séptico, tratamento do, 99-100
Christmas, doença de, 487
Chumbo, efeitos tóxicos, 811-812, 812f
tratamento quelador para, 813t
Cianeto de sódio, como predicida, 819
Cianeto, intoxicação por, 819, 819f
Cianocobalamina. *Ver também* Cobalaminas.
estrutura e função, 468
para deficiência de vitamina B_{12}, 470
Cicatrização de feridas, fenitoína para, 224
Ciclesonida, para asma, 504
Ciclizina
como antiemético, 522
fórmula estrutural e dosagens, 357t-358t
Ciclo êntero-hepático, no metabolismo e transporte do colesterol, 452
Ciclo menstrual, alterações hormonais durante, 559f
Ciclobenzaprina
fórmula estrutural, 201f
para dor musculoesquelética, 378
para relaxamento muscular, 202
interações medicamentosas com, 203
transmissão neuromuscular e, 145
Ciclofilinas, 666
Ciclofosfamida
efeitos adversos, 56t
fórmula estrutural, 685f
na imunoterapia, 668
para artrite reumatoide, 345
para câncer, 677t-684t, 684
Ciclo-oxigenase (COX), no metabolismo do ácido araquidônico, 319-321
Ciclоplegia
induzida por fármacos antimuscarínicos, 130, 130t
uso de atropina e escopolamina para, 131
Ciclopropano, propriedades químicas do, 272
Ciclosporina
fórmula estrutural, 667f
hiperplasia gengival por, 216f, 527
na imunoterapia, 667
para artrite reumatoide, 345-346
Cidofovir
para infecções por citomegalovírus (CMV), 643
para infecções virais, 639t
Cigarro. *Ver* Tabagismo.
Cimetidina
desenvolvimento, 362
efeitos adversos, 364
fórmula estrutural, 362f
interações medicamentosas com, 192-193, 192t, 364
outros anti-histamínicos H_2 *vs.*, 518t
para úlcera duodenal, 517-518
Cinconismo, 392
Cinética, da absorção e eliminação de primeira ordem, 41, 42f, 42t
de ordem zero, 41
Cinética de ordem zero, da absorção e eliminação, 41
Cininas, em processos inflamatórios, mediadores, 323
Cininase II, 437
Cipermetrina
fórmula estrutural, 817f
toxicidade, 817
Ciproeptadina
fórmula estrutural e dosagens, 357t-358t
para enxaqueca, 377
Ciprofloxacino
dosagens recomendadas, 606t
efeitos adversos, 56t
fórmula estrutural, 618f
para diarreia do viajante, 525
Cisatracúrio, propriedades farmacológicas do, 141t
Cisplatina
fórmula estrutural, 691f
para câncer, 677t-684t, 691-692
Citalopram
efeitos adversos, 174t
fórmula estrutural, 177f
Citarabina
ação, 16
efeitos adversos, 56t
para câncer, 677t-684t, 688
Citocinas
em processos inflamatórios, 322
no sistema imunológico, 653
nomes, 671q
relações funcionais, 654t
TH1 e TH2, usos terapêuticos, 670
uso imunoterapêutico de, 668-670
Citocromo P-450
enzimas do, 33t
inibição do metabolismo dos fármacos e, 38
isoenzimas do
CYP2C19, 72-73
CYP2C9, 72-73
CYP2D6 como, 70
CYP2D6, 72
CYP3A4/5, na inativação de fármacos, 23-24
interações medicamentosas com, 700-701
na oxidação microssômica, 31, 32f, 33t
no metabolismo dos fármacos, 38-39
polimorfismos genéticos no, 72
substratos, inibidores e indutores, 33t
Citólise induzida por linfócito, na resposta imunológica, 660, 660f
Citomegalovírus (CMV)
fármacos ativos contra, 643
infecção pelo, oral, em pacientes imunodeprimidos, 777
Citrato de tripelenamina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Cladribina, para câncer, 677t-684t, 687
Claritromicina. *Ver também* Antibióticos macrolídeos.
dosagens recomendadas, 606t
em odontologia, 612
introdução da, 609
Clark, regra de, para cálculo de dosagem de fármacos, 848-849
Clarke, William E., 262
Clatrina, 20
Clavulanato, com amoxicilina, 598t-599t, 601t
Clindamicina, 613-614
absorção, destino e eliminação, 614
contraindicações para, 614
diarreia por *C. difficile* e, 588, 614
dosagens recomendadas, 606t
efeitos adversos, 614
espectro antibacteriano, 613-614
fórmula estrutural, 613f

interações medicamentosas com, 614
mecanismo de ação, 573-575, 613-614
resistência bacteriana a, 614
risco de toxicidade com, em idosos, 824-825, 825t
usos terapêuticos, 614
na Odontologia, 614
Clobazam, 220
Clodronato, 535. *Ver também* Bisfosfonatos.
Clofarabina, para câncer, 677t-684t
Clofibrato
fórmula estrutural, 454f, 456f
para hiperlipidemia, 454-455
propriedades do, 455t
Clomifeno
como agonista parcial do receptor de estrógenos, 566
fórmula estrutural, 567f
Clomipramina, efeitos adversos, 174t
Clonazepam
abuso, estudos recentes, 790
fórmula estrutural, 187t
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
para convulsões, 219-220
para depressão, 178
para doença de Parkinson, 238
para dor crônica, 379
para mania, 182
reações adversas ao, 216t
Clonidina
absorção, destino e eliminação, 443
efeitos adversos, 113t, 443
efeitos adversos, 56t
efeitos farmacológicos, 96-97, 443
fórmula estrutural, 96f, 443f
para abstinência a opioides, 96-97, 792
para ansiedade, 203
para dor neuropática orofacial, 383
para hipertensão, 443-444
para mania, 182
para síndrome de Tourette, 238-239
xerostomia por, 115
Clopidogrel
para inibição plaquetária, 497
para prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
Clopidogrel, para inibição plaquetária, 497
Clorambucila
fórmula estrutural, 685f
para câncer, 677t-684t, 684
Cloranfenicol, 624
fórmula estrutural, 625f
Cloranfenicol, reações de fase I no, 35t-36t
Clorazepato
absorção, destino e eliminação, 189, 190t
fórmula estrutural, 187t
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
metabolismo, 190f
para ansiedade, dose e administração, 194t
para convulsões, 219-220
Clorazepato, reações adversas ao, 216t
Clorbutanol, preparações e posologia, 259
Clordane†
fórmula estrutural, 817f
toxicidade, 817
Clordecona[6]
fórmula estrutural, 817f
toxicidade, 817
Clordiazepóxido
absorção, destino e eliminação do, 190t
abuso, 792
fórmula estrutural, 186f
metabolismo, 190f
para ansiedade, dose e administração, 194t
para relaxamento muscular, doses, 202t
Cloreto de acetilcolina, estrutura, 118f
Cloreto de cetilpiridínio
fórmula estrutural, 729f
para prevenção/controle da placa, 729
Cloreto de metileno, toxicidade, 815
Clorexidina
atividade antimicrobiana, 737t
como antisséptico, 739
fórmula estrutural, 727f
indicações clínicas para, 728q
para candidíase oral, 637
para mucosite oral em pacientes com câncer, 778
para prevenção/controle da placa, 727-728, 731t
Clorfenesina, para relaxamento muscular, 201
Clorfeniramina
fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
para resfriado comum, 360
Cloridrato de levocabastina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Cloridrato de loratadina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Cloridrato de metdilazina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Cloridrato de tetracaína, preparações e posologia, 259
Cloridrato de tripolidina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Cloridrato fexofenadina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Clorofacinona†, toxicidade, 819
Clorofenoxilados, compostos, toxicidade dos, 818
Clorofórmio
abuso, 800
propriedades químicas, 272
Cloroquina
para artrite reumatoide, 345
volume de distribuição, 28t
Clorotiazida
dados farmacocinéticos, 426t
efeitos colaterais úteis, 56t
fórmula estrutural, 426f
Clorotimol, no controle/prevenção da placa, 729
Clorotrianiseno, para câncer, 677t-684t
Clorpromazina
descoberta, 162
efeitos adversos, 56t, 168t
efeitos cardiovasculares, 167
efeitos farmacológicos, 165-167
metabolismo, 169t
para esquizofrenia, potência relativa da afinidade do antagonista do receptor, 163t
reações de fase I na, 35t-36t
relações estrutura-atividade, 163
volume de distribuição, 28t
Clorpropamida, farmacocinética, 553t
Clortalidina, dados farmacocinéticos, 426t
Clortetraciclina, 615. *Ver também* Tetraciclina(s).
Clorzoxazona, fórmula estrutural, 201f
Clostridium difficile, diarreia associada ao, 587-588
antibióticos e, 527
clindamicina e, 614
Clotrimazol
fórmula estrutural, 639t
mecanismo de ação e usos clínicos, 632t
para candidíase bucal, 637
para candidíase em pacientes com câncer, 782
para infecções fúngicas, 634
Cloxacilina, 597-599, 598t-599t
Clozapina
efeitos adversos, 167
efeitos adversos, 168t
efeitos autonômicos, 167
efeitos farmacológicos, 165
estrutura, 164f
metabolismo, 169t
para esquizofrenia, potência relativa da afinidade de antagonistas de receptores em, 163t
relações estrutura-atividade, 164
Coagulação sanguínea. *Ver* Fatores de coagulação *e fatores específicos, p. ex.*, Fator VIII.
Coagulação. *Ver também* Hemostasia.
regulação, 483-484
Coágulo sanguíneo, retração do, ação plaquetária no, 481
Cobalaminas
absorção e transporte, 468-469
características fisiológicas, 468-469
malabsorção, deficiência de vitamina B_{12} por, 469
para deficiência de vitamina B_{12}, 470
síntese, 468
Cobalto, formação de eritrócitos e, 465
Cobre
deficiência de, 465
intoxicação por, tratamento quelador para, 813t
quelação do, para doença de Wilson, 239
Cocaína
abuso, 795-796
características, 796
história, 789-790
tendência recente, 790
descoberta, 243
efeitos farmacológicos, 795-796
evolução temporal dos efeitos da, 45, 46f
fórmula estrutural, 244f, 794f
toxicidade, 796
uso tópico, 259
Cocos
Gram-negativos, infecções devido a, antibióticos para, 602t-603t
Gram-positivos, infecções devido a, antibióticos para, 602t-603t
Codeína
absorção gástrica, 21-22, 21f
dose, duração e administração, 310t
efeitos, 309-311
em combinações analgésicas, 344
fórmula estrutural, 309-311, 311f
na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
para dor *vs.* ácido acetilsalicílico, 326, 327f
para supressão da tosse, 512
polimorfismos genéticos na, 70
Coeficiente de partição
dos anestésicos inalatórios, 271t
na anestesia geral, 269, 269f
Coeficiente de partição lipídeo-água, 17, 18f
Coestimulação, na resposta imunológica específica, 657f, 658
potencialização, 663
Cogumelos
intoxicação por, 120, 132
muscarina em, 117
Cogumelos *Amanita*, efeitos adversos, 117, 120
Cogumelos *Inocybe lateraria*, intoxicação com, 120, 132
Cola, abuso, 799
Colaboração/não colaboração (complacência)
efeitos de fármacos e, 54
em idosos, 825
erros de medicação e, 825
prescrições e, 846
Colágeno
doenças do, profilaxia com antibióticos para pacientes odontológicos com, 769
microfibrilar, para controle do sangramento, 485
na adesão plaquetária, 478, 479f
Colchicina
fórmula estrutural, 348f
para gota, 348
Colecalciferol, 534
Colesevelam, cloridrato, para hiperlipidemia, 456
Colesterol
aterosclerose e, 450-454
fármacos redutores do, 454-458. *Ver também* Fármacos redutores de colesterol.
para prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
metabolismo, 452f
Colestipol
para hiperlipidemia, 456
propriedades dos, 455t
Colestiramina
digoxina e, 411
fórmula estrutural, 456f
para hiperlipidemia, 456
propriedades, 455t
Colina-pectina, digoxina e, 411
Colinesterase plasmática, polimorfismos genéticos na, 73

Colite pseudomembranosa
  associada aos antibióticos, 587-588
  clindamicina e, 614
Colton, Gardner Quincy, 262
Coma mixoedematoso, 533-534
Combat Methanfetamina Act of 2005, 840
Competição do ligante, 7
  na ligação dos fármacos, 7
Complexo de edetato de cálcio dissódico
  fórmula estrutural, 813f
  para intoxicação por metais pesados, 812-813, 813t
Complexo de histocompatibilidade principal (MHC), 653
Complexo do fator IX, para distúrbios de sangramento, 489
Complexo receptor-transmissor, internalização pós-sináptica do, 156
Complexo SNARE, na estimulação nervosa, 156
Complexo transmissor-receptor, internalização pós-sináptica do, 156
Complexos platina, para câncer, 677t-684t, 691-692
Complicações orais
  da quimioterapia para câncer, 772-786, 773q
  da radioterapia para câncer, 780-785, 782q
    tardia, 783-785
  pós-radiação, agudas, 782-783, 782q
Comportamento obsessivo-compulsivo, SSRIs para, 376
Composição corporal, efeitos de fármacos e, 49
Compostos de iodo
  como desinfetantes e antissépticos, 738
  radiativos, para hipertireoidismo, 532-533
Compostos de metônio
  desenvolvimento, 137
  fórmulas estruturais, 137f
Compostos de prata, como desinfetantes, 740
Compostos fenólicos
  no controle/prevenção da placa, em produtos orais, agentes e nomes comerciais, 731t
  para prevenção/controle da placa, 729
Compostos macromoleculares, na liberação de histamina, 354
Compostos morfolino, no controle/prevenção da placa, 730
  em produtos bucais, agentes e nomes comerciais, 731t
Compostos oxidantes
  como antissépticos, 740
  nomes, 741q
Compostos quaternários de amônio. *Ver também* Fármacos antimuscarínicos.
  como desinfetantes, 740
  no controle/prevenção da placa
    em produtos bucais, agentes e nomes comerciais, 731t
  nomes, 741q
  para prevenção/controle da placa, 729
Comprehensive Drug Abuse Prevention and Control Act of 1970, 789, 850
COMT. *Ver* Catecol-O-metiltransferase (COMT).
Comunicação química, neuronal, no sistema nervoso central, 151
Comunicação sináptica, no sistema nervoso central, 151, 152f
Concentração alcoólica no sangue, no metabolismo do etanol, 704-706, 704t
Concentração alveolar, de anestésicos inalatórios, 270, 270f
Concentração alveolar mínima, definição, 263
Concentração inibitória média, ponto de quebra, resistência aos antibióticos e, 595
Concentração inibitória mínima, dos antibióticos, 582
Concentração limar, de fármacos, 8
Concentração plasmática
  em doses repetidas, 43, 44f
  em doses únicas, 42, 43f
  na farmacocinética, 45
Condrotoxicidade, das fluoroquinolonas, 620
Condução do potássio
  na analgesia opioide, 306
  na eletrofisiologia cardíaca, 386-387, 388f
    defeitos na, arritmias por, 389
Conivaptana, 430-431
Conjugação com ácido glicurônico, por enzimas microssômicas, 34
Consciência, definição, 263
Constante de ionização ácida, dos anestésicos locais, 243-245, 244t, 245f
Constipação, laxantes para, 523-524
  nomes, 526q
ConsumerLab®, testes de suplementos alimentares pelo, 857
Contração muscular
  cardíaca
    insuficiência cardíaca e, 402-403
    velocidade, efeitos da digoxina na, 407
  receptores de serotonina e, 370
Contração muscular cardíaca
  frequência de, efeitos da digoxina na, 407
  na insuficiência cardíaca, 402-403, 403f
    digoxina e, 407
Contraceptivos orais, 562
  absorção da vitamina K e, 495
  antibióticos e, 565, 586
  efeitos adversos, 564-565
  nomes comerciais e conteúdo dos, 563t
Contratilidade miocárdica
  efeitos da digoxina na, 407
  insuficiência cardíaca e, 402-403, 403f
  na insuficiência cardíaca, digoxina e, 407
Controlled Substances Act, 850
Convulsões. *Ver também* Epilepsia.
  abstinência de sedativo-hipnótico e, 793-794
  ausência, 209, 210t. *Ver também* Convulsões de ausência.
    ácido valproico para, 217-218
    fármacos que exacerbam, 211
  catamenial, 209
  classificação, 209-210, 210t
  definição de
  definição, 209
  descontrolada, riscos, 223
  fármaco anticonvulsivante para, 209-229. *Ver também* Anticonvulsivantes.
  fármacos anticonvulsivante que promovem, 212
  fármacos antipsicóticos e, 166-167
  fármacos experimentais para, 222-223
  febril, em crianças, 223
  fisiopatologia, 210-211
  generalizada, 209-210, 210t
  induzidas por anestésico local, 252-254
    prevenção e manejo, 223
    terapia com benzodiazepínicos para, 194
  na Odontologia, prevenção e manejo, 223-224
  parcial, 210, 210t
  secundária, 210
  tratamento de emergência, 834
Convulsões atônicas, 209, 210t
Convulsões clônicas, 210t
Convulsões mioclônicas, 209, 210t
Convulsões reflexas, 209
Convulsões tônicas, 210t
Convulsões tônico-clônicas, 209, 210t
Coproporfiria, hereditária, fármacos seguros e não seguros na, 465-466, 466q
Coração. *Ver também* Arritmias; efeitos cardiovasculares; Insuficiência cardíaca.
  anormalidades de condução, arritmias cardíacas e, 389f
  automatismo do, 386, 387f
    aumentado, arritmias por, 387-388
  contratilidade do
    efeitos da digoxina no, 406-408
    insuficiência cardíaca e, 402-403, 403f
    na insuficiência cardíaca, digoxina e, 407
  efeitos da isoprenalina no, 97
  efeitos de β-bloqueadores no, adversos, 113
  efeitos de anestésicos locais no, 250
  efeitos de catecolaminas endógenas no, 94, 94f
  efeitos de fármacos colinérgicos no, 119
  eletrofisiologia do, básica, 386-387
  infarto do miocárdio. *Ver* Infarto do miocárdio.
    β-bloqueadores para, 112
  refratariedade do, 386, 387f
  tamanho do, na insuficiência cardíaca congestiva, digoxina e, 407
  velocidade de condução no, 386, 387f
Corante azul de Evans, volume de distribuição do, 28t
Coreia de Huntington, 238
Corno dorsal
  atividade nociceptiva no, receptores de serotonina e, 371
  componentes do, 296
  na percepção da dor, 295-296
  sensibilização central no, 298
Corno medular dorsal, na percepção da dor, 296
Corno posterior (da medula). *Ver* Corno dorsal.
Corpo carotídeo, efeitos da dopamina no, 95
Corpos de Howell-Jolly, descrição, 462q
Córtex cerebral, 148
  anatomia do, 148
  farmacologia, 148
  núcleos do, na ação anestésica, 267, 267f
  percepção e modulação da dor pelo, 296
Córtex olfatório, núcleo do, na ação anestésica, 267, 267f
Córtex suprarrenal, compartimentos e hormônios do, 540, 541f
Corticosteroides, 540-548. *Ver também* Glicocorticoides.
  absorção, destino e eliminação, 542-543
  ações fisiológicas e farmacológicas, 540-542
  como antieméticos, 522
  distúrbios tratados com, 543, 543q
  doença da úlcera péptica e, 521
  efeitos adversos, 544-546, 544q
  em imunossupressão, 668
  interações da digoxina com, 411
  intranasal, para rinite, 513
  meia-vida biológica, 546q
  nomes, 547t
  para asma, 503-504
    efeitos adversos, 504
    efeitos farmacológicos, 503-504
    eficácia e segurança dos, 504
    interação dos agonistas do receptor β_2-adrenérgico com, 506
    mecanismo de ação dos, 503
    nomes, 513q-514q
  para câncer, 677t-684t, 690
  para cefaleia e síndromes de dor crônica, 378
  para rinite, intranasal, 513
  potência dos, 541t
  preparações, 546-547, 547t
  uso de diuréticos e, 431-432
  uso de longo prazo, 543
  uso em emergências, 833t, 834
  usos terapêuticos, 543
    na Odontologia, 543-544, 546
Corticosteroides suprarrenais. *Ver* Corticosteroides.
Cortisol, ações fisiológicas do, 540
Cortisona
  para inflamação da articulação temporomandibular, 378
  potência, 541t
Crescimento do megacariócito peguilado e fator de desenvolvimento, 473
Crescimento esquelético, efeitos da quimioterapia do câncer no, 775
Crescimento, supressão do, terapia com glicocorticoides e, 545
Cresol, como desinfetante, 738-739
Crianças
  anemia por deficiência de ferro em, 461-462
  cálculo de posologia de fármacos para, 848-849, 849f
  convulsões febris, 223
  desenvolvimento esquelético e dentário, quimioterapia do câncer e, 775
  intoxicação por fármacos em, 59
  superdosagem de fármacos antimuscarínicos em, 133
  terapia com ácido acetilsalicílico, síndrome de Reye e, 329
  uso de analgésicos em, 749
  uso de anestésicos locais em, 257
  uso de fármacos antipsicóticos em, 169
  vs. adultos, efeitos de fármacos e, 49

Crioprecipitado, usos terapêuticos, 488
Crise colinérgica, na miastenia grave, 125
Crise hipertensiva, interações do inibidor da MAO e alimentos e, 173
Crise miastênica, 125
Crises de ausência, 209, 210t
  ácido valproico para, 217-218
  fármacos que exacerbam, 211
  succinimidas para, 218-219
Crisoterapia, para artrite reumatoide, 345
Critério de Duke, modificado, para diagnóstico da endocardite infecciosa, 767, 767q
Cromafins, células, enxerto autólogo, para doença de Parkinson, 238
Cromolina†, para profilaxia da asma, 508-509
Cronobiologia, 148
Cuidadores de saúde domiciliares, exposição ao óxido nitroso e, 273-275, 278
Cumarina-indandionas, 493-495
  efeitos adversos, 495
  fórmulas estruturais, 494f
  interações medicamentosas envolvendo, 496q
  mecanismo de ação, 493-494, 494f
  toxicidade de, antídotos para, 495
  valor INR do tempo de protrombina para, 497-498
Curare, 135
Curativos, para controle do sangramento, 485
Curvas dose-resposta, 3-4
  quantal, 48, 49f
Custo, dos medicamentos, 846
  legislação e, 851

D

Dacarbazina, para câncer, 677t-684t, 685
Daclizumabe
  de MAb humanizado, 666
  nomes comerciais e indicações para, 665t
Dactinomicina, para câncer, 677t-684t, 688
Dadatinibe†, para câncer, 697t
Dalfopristina, 621
Dalton, lei de, 269, 269f
Danaparoide, ação anticoagulante do, 493
Danazol
  fórmula estrutural, 559f
  indicações e dose, 560t
Dantroleno
  efeitos adversos, 56t
  fórmula estrutural, 145f
  para hipertermia maligna pelo halotano, 281
  para uso em emergências, 837
  transmissão neuromuscular e, 145
Dapsona, para hanseníase, 627
Daptomicina, introdução, 588
Darbepoetina alfa, 472-473
Darifenacina, ação antimuscarínica, 129
Darunavir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Darusentana, para hipertensão, 446
Dasatinibe, para câncer, 697-698
Datura inoxia, intoxicação por, 133
Daunorrubicina
  fórmula estrutural, 689f
  para câncer, 677t-684t, 688-689
Davy, Humphrey, 262
DDT
  fórmula estrutural, 817f
  toxicidade, 816-817
Débito cardíaco, captação de anestésicos inalatórios e, 271
Decitabina, para câncer, 677t-684t, 694
Decodificação da informação, 151-153
Defeitos congênitos
  antibioticoterapia e, 586
  fenitoína e, 215
Deferoxamina[10]
  fórmula estrutural, 813f
  para intoxicação por ferro, 464
  para intoxicação por metais pesados, 812-813, 813t
Defesas do hospedeiro, interações antibiótico e micro-organismo com, 585
Deficiência da apoproteína CII, familiar, 453t
Deficiência da lipoproteína lipase familiar, 453t
Deficiência de metionina, 468
  efeitos do óxido nitroso e, 278
Deficiência do fator XI, sangramento e, 483
Deficiência motora orofacial, na doença de Parkinson, na Odontologia, 239
Delavirdina, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 646
Delírio, retirada de sedativos-hipnóticos e, 793
Delmofinol†, cloridrato
  fórmula estrutural, 730f
  no controle/prevenção da placa, 730, 731t
  receptor δ, caracterização do, 304t
Demeclociclina, 615. *Ver também* Tetraciclina(s).
Demência senil, tratamento da, 121
Dendritos, 149-150
Dente(s)
  coloração por tetraciclinas, 617
  desenvolvimento do, efeitos da quimioterapia do câncer no, 775
  escovação, fluoreto tópico e, 718t, 719-720
  extração, em pacientes com quimioterapia do câncer, 778, 779t
  hipersensibilidade térmica do, quimioterapia do câncer e, 775
Dentifrícios
  contendo flúor, 719-720, 720t
  contendo fluoreto estanoso, no controle/prevenção da placa, 729
  ingredientes herbários em, 862t
Dentistas
  abuso de fármacos/drogas entre, 801
  como alvo de abuso de fármacos/drogas, 801
  uso excessivo de antibióticos pelos, 572-573
Dependência
  a analgésicos opioides, 748
  a cocaína, 796
  a marijuana, 799
  definição, 309, 790
Dependência
  analgésicos opioides sujeitos a, 308, 310t
  de agonistas-antagonistas opioides mistos, 313-314
  de anfetaminas, 795
  de benzodiazepínicos, 191
  de cocaína, 796
  definição, 308, 790
  física
    de analgésicos opioides, 748
    definição, 308
  psicológica, 308
Dependência cruzada, definição, 790
Depleção de volume
  ação do diurético tiazida e, 427
  diuréticos de alça e, 429
Deprenil[12], para doença de Parkinson, 233t, 238
Depressão respiratória, ação de fármacos antipsicóticos e, 167
Depressão, 161-162. *Ver também* Antidepressivos; Antidepressivos tricíclicos.
  do SNC
    na anestesia cirúrgica, 269
    na anestesia com éter, 268-269, 268f
  respiratória, induzida por morfina, 307
Derivados da etilenimina, para câncer, 677t-684t
Derivados da penicilina. *Ver* Penicilina(s).
Derivados da triptamina, abuso, 796-798
Derivados de tetrazina, para câncer, 677t-684t
Derivados do ácido fíbrico, para hiperlipidemia, 454-455
Derivados do ácido propiônico, 331-334
  cetoprofeno como, 333
  efeitos adversos, 333-334
  fenoprofeno como, 333
  flurbiprofeno como, 333
  fórmulas estruturais, 332f
  ibuprofeno como, 331-332
  interações medicamentosas com, 333-334
  naproxeno como, 332-333
  oxaprozina como, 333
  usos terapêuticos, 331
Derivados do ergot
  contraindicações para, 372q, 374
  efeitos adversos, 372q
  enxaqueca e, 371-373
  nomes, 383q-384q
Derivados do glicerol, para ansiedade, 200-201
Derivados do indol e indeno
  fórmulas estruturais, 335f
  para condições inflamatórias, 334
    etodolaco como, 334
    indometacina como, 334
    sulindac como, 334
Derivados do propanediol e glicerol, 191
Derivados do triazeno, para câncer, 677t-684t
Derivados pirrólicos
  fórmulas estruturais, 335f
  para condições inflamatórias, 335f, 334-336
    cetorolaco como, 334
    diclofenaco como, 334-336
    tolmetina como, 334
Dermatite
  atópica, anti-histamínicos H1 para, 360
  de contato, uso de anestésicos locais e, 254
Dermatoses, alérgicas, anti-histamínicos H_1 para, 360
Desalogenação, por enzimas microssômicas, 33-34, 35t-36t
Descanso de fármacos, na terapia com levodopa, 238
Descarboxilase, na síntese de serotonina, 367f, 368-369
Descongestionantes nasais, 512-513
  agonistas adrenérgicos como, 99
  nomes, 103q, 513q-514q
  superdosagem, 99
Descumprimento, efeitos dos fármacos e, 48
Desfibrilador externo automático, uso do, 831-832
Desflurano, 282
  fórmula estrutural, 277f
  propriedades do, 271t
  propriedades farmacológicas do, 279t
  propriedades físicas dos, 277t
Desgranulação, na liberação de histamina, 353
Desinfetante(s)
  características dos, 737t
  classificação dos, 736-737, 737t
  definição, 736
  ideal, critérios para, 736
  na Odontologia, 740
  nomes, 741q
Desintegrinas, para inibição plaquetária, 497
Desintoxicação, 31
Desipramina, 172
  efeitos adversos, 174t
Desmopressina, para distúrbios de sangramento, 488-489
Desordens afetivas, 161-162
Desordens de dor miofascial, pela quimioterapia do câncer, 775
Desoxiadenosilcobalamina, função, 468
Desoxiadenosina, fórmula estrutural, 641f
Desoxicorformicina† 22 -, para câncer, 677t-684t
Desoxicorticosterona 11-, potência, 541t
Dessensibilização
  de cocaína, 45, 46f
  do receptor de placa motora terminal, 140
  farmacodinâmica, 13, 14f
Detergentes de dodecilsulfato fosfato, como desinfetantes, 740
Dexametasona
  como antiemético, 522
  dose, administração e preparações, 547t
  efeitos adversos, 56t
  fórmula estrutural, 546f
  para neuroma, 378
  potência, 541t
Dexmedetomidina
  como sedativo-hipnótico, 203
  para anestesia intravenosa, 286
  para sedação intravenosa, 759
Dexrazoxane, para câncer, 677t-684t
Dextrana
  como expansor de plasma, 475
  na liberação de histamina, 354
Dextrometorfano
  para supressão da tosse, 512
  para tratamento de dor crônica, 381
Dezocina
  dose, duração e administração, 310t
  efeitos farmacológicos, 315

Diabetes insipidus, poliúria no, diuréticos tiazídicos para, 427
Diabetes mellitus, 550-552
agentes hipoglicemiantes orais para, 552-555. *Ver também* Agentes hipoglicemiantes orais.
inibidores da α-glicosidase para, 555
inibidores da enzima conversora da angiotensina para, 555
inositolfosfoglicanas para, 555
insulinoterapia para, 551-552. *Ver também* Insulina.
profilaxia com antibióticos para pacientes odontológicos com, 769
tipo 1, 551
tipo 2, 551
tratamento do, considerações odontológicas com, 555-556
Diacilglicerol, em eventos dependentes da proteína G, 87, 86f
Diarreia
do viajante, prevenção e tratamento, 525
induzida por antibióticos, 527, 587-588
clindamicina e, 614
tratamento para, 524-525
nomes, 526q
Diarreia do viajante, prevenção e tratamento, 525
Diazepam, 186
absorção, metabolismo e eliminação do, 189, 190t
efeitos adversos, 56t
fórmulas estruturais, 187t, 201f
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
metabolismo, 190f
na Odontologia, 204, 205f, 206
para abstinência de cocaína, 796
para anestesia intravenosa ou sedação, 287, 758
para ansiedade, dose e administração, 194t
para convulsões, 219-220
devidas a anestésicos locais, 254
na abstinência de sedativos-hipnóticos, 794
no consultório odontológico, 223-224
para dor crônica, 379
para pré-medicação em anestesia, 290t
para relaxamento muscular, 202
doses, 202t
para sedação oral, 757
para uso em emergências, 833t, 834
potencial de abuso do, 191
reações adversas ao, 216t
transmissão neuromuscular e, 145
Diazinona†
fórmula estrutural, 816f
toxicidade, 816-817
Diazóxido
fórmula estrutural, 444f
para hipertensão, 444-445
Dibenzazepina[13], fórmula estrutural, 172f
Dibenzocicloeptadieno[13], fórmula estrutural, 172f
Dibenzodiazepínicos
efeitos adversos, 168t
relações estrutura-atividade dos, 164
Dibenzotiazepina, efeitos adversos, 168t
Dibenzoxazepinas
efeitos adversos, 168t
fórmula estrutural, 172f
relações estrutura-atividade, 164
Dibromo-3-cloropropano 1,2-, toxicidade, 818
Diciclomina, para síndrome do intestino irritável, 527
Diclofenaco
fórmula estrutural, 335f
para condições inflamatórias, 334-336
para dor, dosagem do, 340t
Diclonina
fórmula estrutural, 244f
preparação e posologia, 259
Dicloralfenazona†, para enxaqueca, 374
Diclorometano
fórmula estrutural, 815f
toxicidade, 815
Dicloropropeno 1,2-, toxicidade, 818
Dicloxacilina, 597-599, 598t-599t
dosagens recomendadas, 606t
farmacocinética, 601t
Dicumarol
fenobarbital e, 38-39
hidrato de cloral com, 199
Didanosina, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 645-646
Dieldrina, toxicidade, 817
Dieta cetogênica, para prevenção de convulsão, 223
Dietanol aminopropil-N-etanol octadecilamina-diidrofluoreto
em dentifrícios fluoretados, 720
fórmula estrutural, 719f
Dietary Supplement Health and Education Act of 1994, 856-857, 856q
Dietary Supplements and Health and Education Act of 1994, 851
Dietilestilbestrol
fórmula estrutural, 559f
indicações e dose do, 560t
para câncer, 677t-684t
Dietilpropiona, fórmula estrutural, 794f
Difacenona, difacinona, 820f
toxicidade da, 819
Difenidramina
como antiemético, 522
efeitos adversos, 56t
utilidade, 56t
fórmula estrutural e dosagens, 357t-358t
na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
para doença de Parkinson, 233t
para uso em emergências, 833t
Difenilbutilpiperidina, efeitos adversos, 168t
Difenilbutilpiperidinas, relações estrutura-atividade, 164
Difenil-hidantoína, 214. *Ver também* Fenitoína.
Difenoxilato, para diarreia, 525
Difenoxina, para diarreia, 525
Diferenças étnicas, na farmacogenética, 71-72
Diferenças farmacocinéticas, nos efeitos dos fármacos, 48
Diferenças genéticas
na farmacocinética, 70, 71f
na farmacodinâmica, 70, 71f
Diflunisal, 331
efeitos adversos, 331
fórmula estrutural, 325f
indicações para, 331
para dor, dosagem, 340t
Difusão
facilitada, através das membranas, 19
passiva, passagem de fármacos através das membranas por, 17-19
Digitalis (digitálicos), 406. *Ver também* Digoxina.
ação inotrópica positiva, 403f
Digoxina
absorção, destino e eliminação, 409
condições que afetam o uso, 410-411
efeito eletrocardiográfico, 408, 408f
efeitos adversos, 409-410, 409q
efeitos adversos, 56t
efeitos cardíacos, 406-408
efeitos diuréticos, 408-409
efeitos eletrofisiológicos, 408, 408t
efeitos farmacológicos, 406-409
efeitos tóxicos, 409-410
antibióticos e, 411
diuréticos de alça e, 429
monitoramento para, 410
tratamento, 410
efeitos vasculares sistêmicos, 408
farmacocinética, 409t
fórmula estrutural e composição, 406, 406f
mecanismo de ação, 406
para arritmias, 399
para insuficiência cardíaca crônica, 406-410
para uso em emergências, 834t
química e classificação, 406
usos terapêuticos, 410
Digoxina imune Fab, nomes comerciais e indicações para, 665t
Diidrocarbostiril†, efeitos adversos, 168t
Diidrocodeína, estrutura e efeitos, 311
Diidroergotamina, para enxaqueca, 371-373
Diidroindolonas
efeitos adversos, 168t
relações estrutura-atividade, 163-164
Diidropirimidina desidrogenase, polimorfismos genéticos na, 73
Diidroxifenilalanina, biossíntese, 82, 85f
Dilatação conjuntival, descongestionantes para, 99
Diltiazem
ações do, 392t
efeitos cardiovasculares do, 419, 420t
fórmula estrutural, 419f
interações medicamentosas do
com benzodiazepínicos, 192, 192t
com digoxina, 411
na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
para hipertensão, 439-440
para uso em emergências, 834t-836t, 836
propriedades farmacocinéticas do, 393t
Dimenidrinato
como antiemético, 522
fórmula estrutural e dosagens doe, 357t-358t
Dimercaprol
ação do, 15
fórmula estrutural, 813f
para intoxicação por chumbo, 812
para intoxicação por metais pesados, 812, 813t
Dimetil sulfóxido, absorção percutânea de fármacos hidrossolúveis e, 26
Dinamina†, 20
Dinitrito de isossorbida. *Ver também* Nitratos/nitritos.
fórmula estrutural, 417f
para angina, 416
para insuficiência cardíaca crônica, 405
Dinorfinas, 302-304, 303f
funções fisiológicas, 304
Dióxido de carbono
ação de anestésicos locais e, 245
toxicidade, 818
Dióxido de cloro, características, 737t
Dióxido de enxofre, efeitos tóxicos, 814
Dipeptidil carboxipeptidase, 437
Dipiridamol, para prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
Diritromicina, 609. *Ver também* Antibióticos macrolídeos.
Discinesia tardia
ação de fármacos antipsicóticos e, 166-167
na Odontologia, 170
Discrasias sanguíneas, por anti-histamínicos H_1, 361
Disfonia, por corticosteroides inalatórios, 504
Disfunção gustativa
na quimioterapia do câncer, 775
pós-radiação, 783
tardia, 785
Disfunção mandibular, pós-radiação, 785
Disfunção olfativa, pós-radiação, tardia, 785
Disopiramida
absorção, destino e eliminação, 395
ações, 392t
efeitos adversos, 395
efeitos farmacológicos, 395
fórmula estrutural, 395f
interações medicamentosas com, 399
para arritmias, 395
propriedades farmacocinéticas, 393t
Dispepsia, 516
Dispositivos cardiovasculares não valvares, profilaxia com antibióticos para pacientes odontológicos com, 769
Distonia
ação de fármacos antipsicóticos na, 166-167
tratamento, fármacos utilizados para, 239
Distonia de torsão, manejo, 239
Distribuição de fármacos, 26-31
em idosos, 823, 824t, 826
entrada de fármacos nas células e, 26-27
ligação dos fármacos e armazenamento e, 28-30
na cavidade bucal, 725
penetração capilar e, 26

redistribuição e, 30
restrita, 27-28
tardia, do lorazepam, 45
volume de, 28, 28f, 28t
na eliminação renal de fármacos, 40
Distribuição, vias principais, 18f
Distúrbio bipolar, 161-162
fármacos para, 180-182
Distúrbio de déficit de atenção/hiperatividade, anfetamina para, 100-101
Distúrbio de percepção persistente do alucinógeno, 798
Distúrbios do movimento
fármacos que afetam, nomes, 240q
fármacos utilizados para, 238-239
Distúrbios do sono, 185
agonistas do receptor de melatonina para, 195
induzodos por benzodiazepínicos, 191
terapia com benzodiazepínicos para, 194
Distúrbios maníacos
apresentação clínica dos, 161
fármacos para, 180-182
Distúrbios mieloproliferativos, profilaxia com antibióticos para pacientes odontológicos com, 769
Distúrbios psicóticos, 159
terapia com fármacos para, 163-170. *Ver também* Fármacos antipsicóticos.
Distúrbios psiquiátricos, principais, 159-163
Distúrbios tireoidianos, 532
Disulfiram
para alcoolismo, 707, 710
reações de fase I no, 35t-36t
Diurético(s), 423-433
classes, 423-431
de alça, 428-430
absorção, destino e eliminação, 429
ações do, 428f
efeitos farmacológicos, 428-429
efeitos urinários e mecanismos de ação dos, 424t
interações da digoxina com, 411
interações medicamentosas com, 431t
reações adversas a, 429-430
usos terapêuticos, 429
efeitos urinários e mecanismos de ação dos, 424t
inibidores da anidrase carbônica como, 430
interações da digoxina com, 411
interações medicamentosas com, 431t
na Odontologia, 431-432
nomes, 432q
osmótico, 430
absorção, destino e eliminação dos, 430
efeitos adversos, 430
efeitos farmacológicos e usos dos, 430
efeitos urinários e mecanismos de ação dos, 424t
usos terapêuticos, 430
para insuficiência cardíaca congestiva, 403
para uso em emergências, 837
poupadores de potássio, 423-425
absorção, destino e eliminação, 425
ações dos, 425f
combinados com diuréticos tiazídicos, nomes, 426t
efeitos adversos, 425
efeitos farmacológicos, 424-425, 424t
efeitos terapêuticos, 425
efeitos urinários e mecanismos de ação dos, 424t
fórmula estrutural dos, 425f
interações medicamentosas com, 431t
sítios de ação dos, no néfron, 423, 424f
tiazídicos, 425-428
absorção, destino e eliminação, 427
disponibilidade nos Estados Unidos, 426t
efeitos adversos, 427-428
efeitos farmacológicos, 426-427
efeitos urinários e mecanismos de ação dos, 424t
fórmula estrutural dos, 426f
interações da digoxina com, 411
interações medicamentosas com, 431t
nomes comerciais dos, 426t
para hipertensão essencial, 437
para insuficiência cardíaca crônica, 403
usos terapêuticos, 427
Diuréticos de alça, 428-430. *Ver também* Diurético(s), alça.
Diuréticos osmóticos, 430. *Ver também* Diurético(s), osmótico.
Diuréticos poupadores de potássio, 423-425. *Ver também* Diurético(s), poupador de potássio.
Diuréticos tiazida, 425-428. *Ver também* Diurético(s), tiazida.
DNA
efeitos carcinogênicos dos fármacos e, 58
síntese, deficiência de vitamina B12 e ácido fólico e, 467
interação do complexo fármaco-receptor e, 2, 4-5
Dobutamina
efeitos farmacológicos, 97
para insuficiência cardíaca congestiva, 411
para uso em emergências, 834t, 836-837
relação estrutura-atividade, 93t
Docetaxel, para câncer, 677t-684t, 692-693
Docosanol, para herpes labial, 643
Docusato de sódio, como laxante, 523, 523f
Doença(s)
efeitos dos fármacos e, 50-52
fármacos antir-reumáticos modificadores, ações imunossupressivas, 668
metabolismo dos fármacos e, 38-39
múltiplas, em idosos, 823-824, 824t
teoria da infecção focal, 572
Doença da altitude, inibidores da anidrase carbônica para, 430
Doença da úlcera péptica (PUD), 516
terapia com glicocorticoides e, 545
tratamento do, fármacos utilizados para, 516-521
Doença de Graves, 532
Doença de Huntington, fármacos utilizados para, 238
Doença de Menière
anti-histamínicos H1 para, 360
fármacos antimuscarínicos para, 132
Doença de Minamata, 810
Doença de Parkinson
alteração das funções cerebrais na, 229
classificação, 227
escala de velocidade para, 230-231
estratégias neuroprotetoras para, 230-231
farmacoterapia para, 227-242, 233t
fármacos anticolinérgicos para, 132
nomes, 240q
Odontologia e, 239-240
reposição de dopamina na, 232
fisiopatologia, 227-231
hereditariedade, 228t
imagem tomográfica na, 230, 231t
na Odontologia, 239-240
neurobiologia, 227-231
progressão, 227
sinais e sintomas, 227
terapia cirúrgica para, 238
Doença de Wilson, fármacos utilizados para, 239
Doença do enxerto *versus* hospedeiro, no transplante de células hematopoiéticas, 780
Doença do movimento
anti-histamínicos para, 360-361
escopolamina para, 131-132
tratamento, 522
Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE), 516
anti-histamínicos H_2 para, 362
Odontologia para pacientes com, 520
Doença do Rh, 663
Doença dos enchedores de silo, 814-815
Doença hepática
dosagem de antibióticos e, 584
efeitos dos fármacos e, 50-51
retenção de volume na, diuréticos de alça para, 429
Doença periodontal
em pacientes com quimioterapia do câncer, 778-779
em pacientes que abusam de fármacos/drogas, 801
placa dentária e, 724
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
definição, 502
farmacoterapia na, 511
fisiopatologia, 503
odontologia para pacientes com, 511-512
prevalência, 502
Doença renal, efeitos dos fármacos e, 51, 51t
Doenças inflamatórias, salicilatos para, 327
Doenças reumáticas, autoimune, fármacos utilizados para, ações imunossupressoras em, 668
Dofetilida
ações, 392t
fórmula estrutural, 399f
indicações para, 400t
para arritmias, 399
propriedades farmacocinéticas, 393t
Dolasetrona, como antiemético, 522
Dong quai, perfil farmacológico do, 858t-859t
Dopamina, 80-82. *Ver também* Catecolaminas.
antagonistas, para doença de Huntington, 238
biossíntese, 84f-85f
biotransformação e eliminação, 98-99
como neurotransmissor do sistema nervoso central, 153, 153t
efeitos antipsicóticos de fármacos e, 160
efeitos farmacológicos, 95-96
fórmula estrutural, 92f
função motora extrapiramidal e, 231
metabolismo, radicais livres do oxigênio e, 229, 230f
na esquizofrenia, 160
no controle neural da doença de Parkinson, 229
para insuficiência cardíaca congestiva, 411
para uso em emergências, 834t-836t, 836-837
relação estrutura-atividade, 93t
Dor
ação da prostaglandina e, 326
ácido acetilsalicílico para. *Ver também* Ácido acetilsalicílico.
analgesia com morfina e, 307
analgésicos para, 744-749. *Ver também* Analgésicos.
ansiedade e, 744, 751
avaliação, 744-745, 745f
características, 744
classificação, 744
controle da
abuso de fármacos/drogas e, 801
agonistas opioides e mistura de agonistas antagonistas na, 315-316
fármacos antinociceptivos para, 300
crônica
antidepressivos tricíclicos para, 178, 376
farmacologia e, 366
fármacos para, 375-378
mecanismos, 382q
manejo, 294
terapia anticonvulsivante para, 223-224
dentária
analgésicos para
não opioide, 340t
opioide, 316
paracetamol para, 341
manejo, 300
prevenção, 299-300
enxaqueca
tratamento agudo, 371-375
tratamento profilático, 375-378
nomes, 383q-384q
epigástrica, uso da eritromicina e, 612
erros de conceituação, 745
facial. *Ver também* Dor orofacial; Síndromes de dor orofacial.
atípica, uso de antidepressivo e, 180
fármacos opioides para. *Ver* Analgésicos opioides; Opioide(s).
hidroxitriptamina e, 367
inflamatória, 297
intensidade da
antecipada, na sedação analgésica, 746
escalas para, 744-745, 745f
musculoesquelética, fármacos para, 378

na porfiria intermitente aguda, 465
neuropática
características, 744
fármacos para, 379-383
nomes, 383q-384q
nociceptiva, características, 744
orofacial. *Ver* Dor orofacial.
percepção, 294
neurotransmissor, sinalização no, 298
nociceptores ativos na, 297
processamento de
influências moleculares-genéticas na, 299
locais e mecanismos de ação dos opioides e, 303-304, 305f
mecanismos centrais na, 298-299
modulação do tronco encefálico, 295-296
peptídeos opioides endógenos e, 305
transdução e transmissão periférica, 294-295, 295f
vias descendentes, 305, 305f
resposta à, componente afetivo-motivacional, 305
resposta do paciente a, história, na seleção analgésica, 746
salicilatos para, 326, 327f
subtratamento, 744
Dor facial. *Ver também* Dor orofacial; Síndromes dolorosas orofaciais.
atípica, uso de antidepressivos e, 180
Dor musculoesquelética, fármacos para, 378
Dor neuropática
características, 744
fármacos para, 379-383
nomes, 383q-384q
orofacial. *Ver* Síndromes de dor orofacial, neuropática.
Dor nociceptiva, características, 744
Dor orofacial
neuropática, fármacos para, nomes, 383q-384q
vias, 294-296
Dorfeuille, Joseph, 262
Doripenem, 607q
características do, 609
Dose
cálculo para, 847-849
efetiva média, 48, 62-63
letal média, 62-63
Doxazosina
absorção, destino e eliminação, 442
biodisponibilidade, 107
para hipertensão, 441-442
usos terapêuticos, 107
Doxepina, 172
efeitos adversos, 174t
Doxiciclina, 615. *Ver também* Tetraciclina(s).
dosagens recomendadas, 606t
Doxilamina, na gravidez, 361
Doxorrubicina
fórmula estrutural, 689f
para câncer, 677t-684t, 689
DPOC. *Ver* Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
DRGE. *Ver* Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE).
Dronabinol
como antiemético, 522
usos terapêuticos, 799
Droperidol
como antiemético, 522
efeitos adversos, 168t
para neuleptanalgesia, 759
relações estrutura-atividade do, 163
Duke, *ver* Critério de Duke.
Duloxetina, 177
para enxaqueca, 376
Durham-Humphrey Amendment of 1951, 850
Dutasterida, como antagonista do receptor de andrógeno, 565

E

ECA. *Ver* Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA).
Echinacea, perfil farmacológico, 858t-859t
Eclâmpsia, convulsões com, sais de magnésio para, 222
Econazol, para infecções fúngicas, 635
Ecotiopato, fórmula estrutural, 122f
Ecstasy, abuso de, 789-790
Edema
diuréticos de alça para, 429
inibidores da anidrase carbônica para, 430
terapia com glicocorticoides e, 545
Edema pulmonar
administração da morfina para, 308
diuréticos de alça para, 429
Edetato de cálcio dissódico, para intoxicação por chumbo, 812
Edrofônio, fórmula estrutural, 122f
Efalizumabe, nomes comerciais e indicações para, 665t
Efavirenz, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 646
Efedra
para perda de peso e como energético, 101
perfil farmacológico, 858t-859t
proibição e, 856
Efedrina
efeitos farmacológicos, 97-98
para asma, 507
para descongestionamento nasal, 513
para perda de peso e como energético, 101
para uso em emergências, 837
relação estrutura-atividade, 93t
Efeito de primeira dose, 442
Efeito do inóculo, dosagem do antibiótico e, 584
Efeitos autônomos dos antidepressivos tricíclicos, 172
Efeitos cerebrais
da cetamina, 285-286
do halotano, 280
do isoflurano, 281-282
do propofol para anestesia intravenosa, 285
Efeitos colaterais, de fármacos, 55, 56t
utilidade, 56t
Efeitos diuréticos, da digoxina, 408-409
Efeitos dos fármacos
adversos, 54-59. *Ver também* Reações adversas a fármacos.
fatores que influenciam, 48-54
variações nos
fatores associados ao esquema terapêutico, 53-54
fatores do fármaco que influenciam, 52-53
fatores do paciente que influenciam, 49-52
Efeitos eletroencefalográficos, de barbitúricos, 196
Efeitos eletrofisiológicos, da digoxina, 408, 408t
Efeitos metabólicos
de catecolamina endógenas, 95
do isoprenalina, 97
dos bloqueadores β, 109-112
adversos, 114
Efeitos miocárdicos, dos anestésicos locais, 250
Efeitos muscarínicos, das anticolinesterásicos, 123, 124q
Efeitos nicotínicos
de anticolinesterásicos, 123-124, 124q
de fármacos colinomiméticos, periféricos, 120
Efeitos oculares. *Ver também* Olho(s).
da terapia com glicocorticoide 545
de bloqueadores β, 112
de descongestionantes, 100
de fármacos antimuscarínicos, 130-131
de fármacos bloqueadores ganglionares, 138
de fármacos colinérgicos, 119
do óxido nitroso, 278
Efeitos placebo, 53-54
Efeitos renais. *Ver* Rim(ns).
Efeitos teratogênicos
da fenitoína, 215
de fármacos, 59, 60t
do lítio, 181
Efeitos tóxicos
de gases, 813-815
de líquidos e vapores, 815-816
de metais, 809-813
de pesticidas, 816-819
dos anestésicos locais, prevenção, 252-254
Efeitos vasculares
de anticolinesterásicos, 123
de catecolamina endógena, 92-94
do isoprenalina, 97
Efeito-teto, dos fármacos, 8
Eixo suprarrenal-hipófise-hipotálamo, 542f
Eixo tireoide-hipófise-hipotálamo, 531
Elemento responsivo ao esteroide, 562
Elementos de controle genético, na resistência a antibióticos, 577
Elementos de transposição, na resistência a antibióticos, 577
Eletriptana
formas de dosagem e T_{max} da, 373t
para enxaqueca, 374
Eletrocardiografia
arritmias comuns, 389-390, 390f
efeitos da digoxina na, 408, 408f
ritmo cardíaco normal na, 389, 389f
Eletrofisiologia cardíaca, básica, 386-387
Eletrólito(s)
efeitos dos glicocorticoides no, 542
plasmáticos, toxicidade da digoxina e, 410-411
Eliminação biliar, 40-41
Eliminação pulmonar de fármacos, 41
Eliminação, vias principais, 18f
Elysol®, para liberação de fármacos orais locais, 731, 732t
Emergência
pela anestesia com cetamina, 286
pela anestesia, definição, 263
Emergência(s)
educação continuada para, 831
fármacos usados em, 831-837
crítica, 832-833, 832t
para suporte avançado de vida e cardíaco, 834-837, 834t
para suporte primário, 833-834, 833t
suplementar, 837
hipertensiva, 447
tratamento, 447t
kit de emergência para, 831-832
médica
fármacos utilizados para, 830-838
relevante para Odontologia, 831, 831q
na Odontologia
fatores que influenciam, 830
preparo para, 830-831, 831q
Êmese. *Ver também* Antieméticos.
digoxina e, 409
induzida pela quimioterapia do câncer, 522, 779-780
induzida por anti-histamínicos, 361
induzida por morfina, 307
Eméticos, 521
nomes, 526q
Enalapril
absorção, destino e eliminação do, 438
fórmula estrutural, 438f
para insuficiência cardíaca crônica, 405
volume de distribuição do, 28t
Encefalinas, 303f
derivação e função do, 302
funções fisiológicas, 304
neurônios contendo, 303
Encéfalo/cérebro
abscesso do
profilaxia com antibióticos para pacientes odontológicos com, 768-769
taxa de risco absoluto para, em procedimento odontológico simples, 765q
alterações funcionais, na doença de Parkinson, 229
estimulação do, para doença de Parkinson, 233t
investigação, 147
na esquizofrenia, 161
suprimento sanguíneo, 151
tomada de imagens, 149-150
toxicidade do álcool e, 709, 709f
Encefalomielite, alérgica, resposta TH1 na, 670
Encerramento, da resposta imunológica, 661
Endocardite
bacteriana. *Ver* Endocardite infecciosa.
infecciosa. *Ver* Endocardite infecciosa.
Endocardite bacteriana. *Ver* Endocardite infecciosa.

Endocardite infecciosa
  causas microbianas, 764
  diagnóstico, 766-767, 767q
  em pacientes que abusam de fármacos/drogas, 801
  higiene oral e, 766
  profilaxia antibiótica para
    baseada em evidência para, 765-768
    história dos, 763-764
    indicações para, 762, 763q
    penicilina na, proporção risco/benefício para, 766
    procedimentos odontológicos cirúrgicos e, 769-770
    raciocínio para, 764
    recomendações da AHA na, 762, 763q-764q
      dados inclusos na, 765-768
  taxa de risco absoluto para, em procedimento odontológico simples, 765q
Endocitose, transporte de fármacos por, 20
Endomorfinas, 303f
  estrutura e função, 302
  funções fisiológicas, 304
  neurônios contendo, 303
Endoperóxidos, prostaglandina, 319-321
Endorfinas
  derivação e função do, 303
  funções fisiológicas, 304
Endossomas, 20
Enfisema, 807
Enflurano
  características do, 271t
  fórmula estrutural, 277f
Enfuvirtida
  para infecção pelo HIV, 639t
  para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Ensaio do cofator de ristocetina, para doença de von Willebrand, 488
Entacapona
  fórmula estrutural, 236f
  para doença de Parkinson, 233t, 235-236
Entecavir, para vírus da hepatite B, 645
Enterococos, resistência a antibióticos dos, 578
Enterocromafim-símiles, células, histamina e, 353-354
Entricitabina, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 646
Entubação endotraqueal, fármacos bloqueadores neuromusculares para, 143
Envenenamento por arsênico, tratamento quelante para, 813t
Environmental Protection Agency (Agência de proteção Ambiental), na regulamentação de desinfetantes, 736
Enxaguantes bucais
  contendo fluoreto estanoso, na prevenção/controle da placa, 729-730
  contendo fluoreto, 719
  ingredientes herbários em, 860, 862t
  início, 726
  para prevenção/controle da placa, contendo bisbiguanida, 727-728
Enxaqueca
  5-hidroxitriptamina e, 371
  abordagem estratificada para tratamento, 375, 375q
  derivados do ergot e, 371-373
  fármacos para
    nomes, 383q-384q
    para tratamento agudo, 371-375
    para tratamento profilático, 375-378
    profilaxia
      adrenocorticosteroides como, 378
      antidepressivos como, 376-377
      antidepressivos tricíclicos como, 376
      anti-histamínicos como, 377
      bloqueadores do canal de cálcio como, 377
      bloqueadores do receptor β-adrenérgico como, 377
      bloqueadores do receptor 5-HT como, 375-376
      indometacina como, 377-378
      medicações anticonvulsivantes como, 377
      SSRIs como, 376
    subtipos de receptor da 5-hidroxitriptamina e, 370t
  tratamento, clínico, 375, 375q
Enzima(s)
  cofatores, na coagulação sanguínea, 481-483
  definição, 2
  liberação de histamina desencadeada por, 354
  lisossômicas, em processos inflamatórios, 322
  microssômicas hepáticas
    ação anticonvulsivante e, 212, 212q, 224
    no metabolismo de barbituratos, 197
    no metabolismo de fármacos, 31-34, 35t-36t
  microssômicas, na eliminação do álcool, 706
  na inativação de fármacos, 23-24
  não microssômicas
    fármacos usados como inibidores, 38
    no metabolismo de fármacos, 35t-36t
  no metabolismo de fármacos, 31-33, 32f, 33t, 35t-37t, 38-39
  polimorfismos genéticos nas, 72-73
  responsividade dos fármacos e, 69
  para câncer, 677t-684t, 691
  sensíveis a penicilinas, 599-600
Enzimas sensíveis à penicilina, 573, 599-600
Eosinófilos, mediadores inflamatórios liberados pelos, 323
Eperezolida, 622
Epiderme, resistência, à absorção de fármacos, 25
Epilepsia. *Ver também* Convulsões.
  catamenial, 221
  classificação, 209-210, 210t
  fármacos experimentais para, 222-223
  fisiopatologia da, 210-211
  inibidores da anidrase carbônica para, 430
  jacksoniana, 210, 210t
  na Odontologia, 223-224
  terapia anticonvulsivante para, 211. *Ver também* Anticonvulsivantes.
  terapia com benzodiazepínicos para, 194
  tratamento não farmacológico para, 223
Epinefrina, 80-82. *Ver também* Catecolaminas.
  administração em aerossol, 24
  administração endógena, efeitos, 92-95, 94f
  biossíntese, 82, 85f
  biotransformação e eliminação, 98-99, 98f
  como transmissor do sistema nervoso central, 153
  efeitos tóxicos, 104
  endógena, efeitos cardíacos, 94
  fórmula estrutural, 92f
  nas formulações anestésicas locais, 101, 101t, 252
    lesão tecidual por, 254
  para anafilaxia sistêmica, 360
  para asma, 506-507
  para descongestão nasal, 513
  para uso em emergências, 832t, 833, 834t-836t, 836-837
  racêmica, na Odontologia, 102
  relação estrutura-atividade, 93t
  tópica, para controle de sangramento, 457
Epirrubicina, para câncer, 677t-684t, 689
Eplepsia Jacksoniana, 210, 210t
Eplerenona, para insuficiência cardíaca crônica, 405
EPO. *Ver* Eritropoietina (EPO).
ePocrates Rx[mídia eletrônica], 67
Epoetina alfa, 472-473
Epoprostenol, para hipertensão, 444-445
Epotilonas, para câncer, 692-693
Eptifibatida
  para inibição plaquetária, 497
  para prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
Equação de Michaelis-Menton, na quantificação de efeitos dos fármacos, 8
Equilíbrio ácido-básico. *Ver* pH.
Equilíbrio do nitrogênio, negativa, terapia com glicocorticoides e, 545
Equilíbrio hídrico, efeitos dos glicocorticoides no, 542
Equinocandinas, 631
Ergocalciferol, 534
Ergolina, para doença de Parkinson, 233t
Ergonovina, efeitos adversos da, 56t
Ergotamina, 371
  modo de ação, 371
Eritema multiforme, uso de macrolídeos e, 612
Eritrócito
  alterações da hemoglobina e, 461
  artificial, criação, 475
  características morfológicas, 462q
  forma do, 461
  na anemia megaloblástica, 467
  na detecção de anemia, 460
  nucleado, descrição, 462q
  produção diminuída ou destruição aumentada, na anemia, 460
  substitutos para, 474-475
Eritrócitos macrocíticos, 461
Eritrócitos microcíticos, 461
Eritrócitos normocíticos, 461
Eritrócitos nucleados, descrição, 462q
Eritroleucemia, 460
Eritromicina
  absorção, destino e eliminação, 611-612
  contraindicações para, 612-613
  efeitos adversos, 56t
  efeitos adversos, 612
  fórmula estrutural, 610f
  interações da digoxina com, 411-412
  interações medicamentosas com, 612, 612t
  mecanismo de ação, 609-611
  micro-organismos suscetíveis à, 609-611, 611q
  na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
  no controle/prevenção da placa, 730
  para gastroparesia, 527
  posologia, recomendada, 606t
  química e classificação, 609
  resistência microbiana à, 579, 611
  usos terapêuticos, 612
    na Odontologia, 612
Eritropoietina (EPO)
  características fisiológicas, 471-472
  características fisiopatológicas, 472
  usos terapêuticos, 472-473
Erlotinibe, para câncer, 696, 697t
Erros de medicação, efeitos dos fármacos e, 54
Ertapenem, 607q
  características do, 609
Erva da São João
  como antidepressivo, 178
  disponibilidade, 851
  interações medicamentosas com, 860
  para depressão, 162
  perfil farmacológico, 858t-859t
Escala Unificada de Avaliação da Doença de Parkinson (UPDRS), 230-231
  escores na, efeitos de fármacos anti-Parkinson na, 232t
Escherichia coli, enterotoxigênica, diarreia do viajante e, 525
Escolas, suprimento de água fluoretada em, 716
Escopolamina. *Ver também* Fármacos antimuscarínicos.
  efeitos antimuscarínicos do, atropina *vs.*, 129-130, 129t
  efeitos da
    no sistema nervoso central, 131
    no sistema nervoso periférico, 130
  para doença do movimento, 131-132, 522
  para medicação pré-anestésica, 132, 290-291, 290t
  para sedação, 290
Escova de dentes, fluoreto tópico e, cáries e, 718t, 719-720
Escramblase, 481
Eserina, histórico da, 121
Esferócitos, descrição dos, 462q
Esmolol
  ações do, 392t
  efeitos farmacológicos do, 110t
  para arritmias, 397
  para uso em emergências, 836
  propriedades farmacocinéticas do, 393t
Esomeprazol, como inibidor da bomba de prótons, 516-517

Espasticidade. *Ver também* Relaxantes musculares.
  alívio, dantrolene para, 145
  gastrointestinal, uso de fármacos antimuscarínicos para, 132
Espécie *Streptococcus*
  grupo *viridans*, resistência aos antibióticos do, 595-596
  oral, 595-596
Espironolactona
  como antagonista do receptor de andrógeno, 565
  efeitos urinários e mecanismos de ação, 424t
  fórmula estrutural, 425f
  interações da digoxina com, 411
  para insuficiência cardíaca congestiva, 403-405
Esplenectomia, profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos após, 769
Esponja de celulose, para controle do sangramento, 485
Esponja de gelatina, para controle do sangramento, 485
Esquema de Guedel, da anestesia com éter, 268, 268f
Esquistócitos, descrição, 462q
Esquizofrenia, 159-161
  alterações anatômicas na, 161
  etiologia, 159-160
  fármacos antipsicóticos para, 169-170
  hipótese da dopamina para, 160
  polimorfismos genéticos como alvos de fármacos e, 74
  predisposição genética para, 161
  sintomas, 159
Estabilizadores de humor, 163
Estado epilético, 209-210
  fármacos utilizados para, 194
  no consultório odontológico, 223
Estanho (cloreto estanoso), como desinfetante, 740
Estatinas, para hiperlipidemia, 456-457
Estavudina, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 645
Estazolam
  absorção, metabolismo e eliminação do, 190t
  fórmula estrutural, 187t
  metabolismo, 190f
Ésteres da colina, estruturas, 117, 118f
Esterilização, definição, 736
Estimulantes respiratórios, uso emergencial, 833t, 834
Estimulantes, do trato gastrointestinal, 525
  como laxantes, 523, 523f
  nomes, 526q
Estímulo mecânico, percepção, 296
Estípticos
  nomes, 509t
  para controle do sangramento, 486
Estômago
  absorção de fármacos no, 21-22
  ácido no. *Ver* Ácido gástrico.
Estomatite, *vs.* mucosite oral, 772
Estradiol, fórmula estrutural, 559f
Estramustina, para câncer, 677t-684t
Estreptograminas, 621-622
Estreptomicina. *Ver também* Aminoglicosídeos.
  fórmula estrutural, 620f
  isolamento, 620
  para tuberculose, 626
Estreptoquinase
  para infarto do miocárdio, 490
  para uso em emergências, 834t, 837
Estreptozocina, para câncer, 677t-684t, 685
Estresse, em procedimentos odontológicos, para pacients cardíacos, 412
Estrógeno(s)
  administração, 559
  agonistas parciais dos, nomes, 568q
  antagonistas dos, 565-566, 566t
  como antidepressivos, 178
  conjugados, indicações e dose, 560t
  efeitos adversos, 564
  estruturas e funções dos, 559
  fórmula estrutural, 559f
  indicações e doses do, 560t
  interações medicamentosas com, 565
  nomes, 560t, 568q
  nos contraceptivos orais, 562, 563t
  para câncer, 677t-684t, 690
  usos terapêuticos, 562
Estrona, fórmula estrutural, 559f
Estudos clínicos, de novos fármacos, 64
Esvaziamento gástrico, absorção de fármacos e, 22
Eszopiclona†, 194-195
Etambutol, para tubérculos, 627
Etanercepte
  nomes comerciais e indicações para, 665t
  para artrite reumatoide, 346
Etanol, 703-710
  absorção, destino e eliminação, 705-706, 706f
  abuso, 703
  aerossol, abuso, 799
  como desinfetante e antisséptico, 740
  dependência, 707-710
  efeitos farmacológicos do, 703-705
  em enxaguantes bucais, 733
  formas, 703
  interações do ácido acetilsalicílico com, 330
  interações medicamentosas com, 706-707
  mecanismo de ação do, 703
  reações de fase I no, 35t-36t
  tolerância ao, 52, 707
  usos terapêuticos, 707
    na Odontologia, 707
Etanolaminas, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Éter
  abuso do, 799
  anestesia com, estágios, 268-269, 268f
  fórmula estrutural, 277f
  propriedade químicas do, 272
  propriedades do, 271t, 277t, 279
  uso precoce, 262-263
Eteramina. *Ver também* Serotonina.
  isolamento, 367
Etidronato, 535. *Ver também* Bisfosfonatos.
Etileno dibrometo, toxicidade do, 818
Etilenoglicol, toxicidade do, 710
Etilenodiaminas
  fórmulas estruturais e posologia, 357t-358t
  nomes, 364t
Etinil estradiol
  fórmula estrutural, 559f
  indicações e doses do, 560t
  para câncer, 677t-684t
Etodolaco
  atividade inibidora da COX, 325f
  fórmula estrutural, 335f
  para condições inflamatórias, 334
  para dor, dosagem, 340t
Etomidato
  fórmula estrutural, 277f
  para anestesia intravenosa, 286
Etoposídeo
  fórmula estrutural, 700f
  para câncer, 677t-684t, 692
Etoricoxibe, 339
  atividade inibidora da COX, 325f
  fórmula estrutural, 338f
Etossuximida
  mecanismo de ação e usos terapêuticos, 213t
  para crises de ausência, 218-219
  reações adversas à, 216t
Etotoína, mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Etravirina, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 646
Eugenol, características do, 739
Excreção renal, 40
Exemestano, para câncer, 677t-684t, 690-691
Exenatida, para diabetes, 554-555
Exocitose
  de histamina, 353
  transporte de fármacos por, 20-21
Exosítio, 504
Expansores de plasma
  nomes, 485t
  sintéticos, 475
Expectorantes, 513
  nomes, 513q-514q
Expedited Drug Approval Act and Prescription Drug User Fee Act (1992), 211
Extermínio tumoral, citocinas no, relação funcional, 654t
Extratos tímicos, para estimulação da imunidade mediada por células, 663
Ezetimiba
  para hiperlipidemia, 457-458
  propriedades da, 455t

F

Facts and Comparisons, informação sobre fármacos, 66
Falcemia
  anemia de células falciformes, 467
  descrição, 462q
Famotidina
  fórmula estrutural, 362f
  outros anti-histamínicos H_2 *vs.*, 518t
  para doença da úlcera péptica, 518
Fanciclovir, para infecções virais, 639t, 643
Faraday, Michael, 262
Fármacias
  entrega pelo correio, 845
  internet, 845
Fármaco(s)
  absorção, 21-26
    cinética, 41
    em idosos, 826
    na cavidade bucal, 725
    por transporte ativo, 23, 23f
  abuso de. *Ver* Abuso de fármacos/drogas.
  ação agonista, 9
    teoria estímulo-resposta e, 11
  ação antagonista
    competitivos e não competitivos, 9, 10f
    teoria estímulo-resposta e, 11
  administração de. *Ver* Administração de fármacos.
  atividade intrínseca, 9
  biodisponibilidade de
    equivalência química e biológica e, 842
    formulações de fármacos e, 23
  cálculo da dosagem para, 847-849
  categorias legais, 839-840
  citotoxicidade, 668
  concentração limiar, 8, 9f
  controlado, 839
    classificação dos, 852-853, 852t
    regulamentações governamentais, 839, 852-853
  curva de dose-resposta, 8, 9f, 48, 49f
  custo, 846
    legislação e, 851
  depuração, a partir da cavidade bucal, 725
  desenvolvimento do, 61-65, 62f
  dissolução do, no trato gastrointestinal, 22
  distribuição do. *Ver* Distribuição de fármacos.
  e receptores, interações entre, 2-8
  efeito máximo, 8, 9f
  efeitos adversos, 55, 56t
    utilidade, 56t
  eliminação, 39-41
    biliar, 40-41
    cinética do, 27
    dos anestésicos locais, 252
    em idosos, 827
    ligação em proteínas plasmáticas e, 29
    pelo leite materno, 41
    pulmonar, 41
    vias menores, 41
  emergência, 831-837
    crítico, 832-833, 832t
    para suporte de vida avançado, 834-837, 834t
    para suporte primário, 833-834, 833t
    suplementar, 837
  equivalência do, 842-843
  equivalentes terapêuticos, 842
  erros na prescrição ou administração, 54
  farmacocinética de. *Ver* Farmacocinética.
  fisicamente ativos, 15
  formulação, absorção de fármacos e, 22-23
  genérico e nomes comerciais, 842
  inativação, na ingestão oral, 23-24

independente de receptor, 15 informação, fontes, 65-67, 843
leis que regulam. *Ver* Leis para fármacos.
ligação, 29-30
mecanismos de ação de
modelo alostérico, 13
modelo multiestado, 13
independente de receptor, 13
interações do receptor na, 2
relação dose-resposta na, 8-1301
metabolismo do. *Ver* Metabolismo de fármacos.
na liberação de histamina, 354
nomenclatura do, 65, 65f
novos
aprovados e de vigilância contínua, 64
avaliação, 61-65
desenvolvimento do, 61-65, 62f
fontes, 61
impacto das regulamentações governamentais na, 64-65
testes clínicos e, 64
testes pré-clínicos, 61-64
órfão, 851
OTC, 839
pesos e medidas, 849-850, 850t
porfirinogênicos, 465-466, 466q
potência dos, 9
prescrição, 839. *Ver também* Prescrição(s).
leis que regulamentam, 841t
quimicamente reativo, 14
reimportação, 845-846
relação dose-resposta, 8-11
teoria da ocupação no, 9f
limitações, 10-11
risco de toxicidade com, em idosos, 824-825, 825t
segurança, testes pré-clínicos, em animais, 61-64
substâncias falsificadas, 16
substantividade do, na cavidade bucal, 725-726
usos clínicos, 48-68
Farmacocinética, 17-47
absorção na, 21-26. *Ver também* Fármaco(s), absorção de.
da absorção e eliminação, 41
da cavidade bucal, 725-726, 726f
distribuição na, 26-31. *Ver também* Distribuição de fármacos.
eliminação na, 39-41. *Ver também* Fármacos(s), eliminação de.
em idosos, 826-827
metabolismo na, 31-39. *Ver também* Metabolismo de fármacos.
modelo de farmacodinâmica com, 45
passagem de fármacos através das membranas na, 17-21
tempo da ação do fármaco na, 41-43
Farmacocinética, diferenças genéticas na, 70
Farmacodinâmica, 2-16
diferenças genéticas na, 70, 71f
em idosos, 827
resposta aos fármacos e, 69
Farmacogenética, 69-76, 805
definição, 69
diferenças étnicas na, 71-72
do metabolismo de fármacos, 72-73
implicações, para Odontologia, 74
Farmacogenômica, 69-76, 805
definição, 69
implicações, para Odontologia, 74
Farmacologia geriátrica, 822-828. *Ver também* Pacientes idosos.
Fármacos antianginosos, 414-422
bloqueadores do canal de cálcio como, 418-420. *Ver também* Bloqueadores do canal de cálcio, para angina.
fármacos bloqueadores do receptor β-adrenérgico para, 418
nitratos/nitritos como, 414, 416-417. *Ver também* Nitratos/nitritos.
ranolazina como, 420
Fármacos antiarrítmicos, 386-401. *Ver também fármacos específicos, p.ex.,* Quinidina.
β-bloqueadores como, 111, 113, 397-398
ações, 392t
classes, 390-392, 392t
indicações para, 399, 400t
interações medicamentosas com, 399-401
para o uso em emergências, 834t, 836
propriedades farmacocinéticas dos, 393t
seleção, 390
Fármacos anticolinérgicos. *Ver também* Fármacos antimuscarínicos.
digoxina e, 411
interações induzidas por levodopa com, em Odontologia, 240
para asma, 508
nomes, 513q-514q
para doença de Parkinson, 233t
para síndrome do intestino irritável, 527
Fármacos anticonvulsivantes. *Ver* Anticonvulsivantes.
Fármacos antifúngicos de equinocandina, 635-636, 636f
Fármacos antifúngicos do grupo alilaminas, 637
Fármacos antifúngicos imidazois, 633-635, 634f
Fármacos antifúngicos poliênicos, 631-633
Fármacos antifúngicos triazóis, 633-635, 634f
Fármacos anti-hipertensivos, 434-449
α_1/β bloqueadores adrenérgicos como, 442
β-bloqueadores adrenérgicos como, 109-112, 440-442
α_1, bloqueadores adrenérgicos como, 441-442
ações dos, no SNC, 148t
agonistas adrenérgicos como, 101
nomes, 103q
bloqueadores do canal de cálcio como, 439-440
combinações, nomes, 448q-449q
de ação central, 443-444
nomes, 448q-449q
diuréticos como, 437
efeitos adversos, 448
inibidores da enzima conversora da angiotensina como, 438, 439f
inibidores da renina como, 439
interações medicamentosas com, 447-448
na Odontologia, 447-448
nomes, 103q, 448q-449
objetivos gerais do uso, 436
outros agentes, 446
para uso em emergências, 834t
retirada dos, 447
sítios de ação dos, 437f
transmissão adrenérgica e, 442-443
vasodilatadores de ação direta como, 444-446
Fármacos anti-ictogênicos, definição, 212
Fármacos anti-inflamatórios não esteroidais (AINEs), 324-339
ações, 297
analgésicos opioides combinados a, 342-344, 343t, 748-749
atividade inibidora da COX, *vs.* paracetamol, 324, 325f, 326t
contraindicações para, 339
derivados do ácido propiônico como, 331-334. *Ver também* Derivados do ácido propiônico como.
derivados do indol e indeno como, 334, 335f. *Ver também* Indol e indeno
derivados pirrólicos como, 335f, 334-336. *Ver também* Derivados pirrólicos, para condições inflamatórias.
derivados, para condições inflamatórias.
diferentes do ácido acetilsalicílico, 331-337
diflunisal como, 331
doença da úlcera péptica e, 520
fenematoes como, 336
inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2 como, 337-339. *Ver também* Inibidores seletivos da ciclo-oxigenase-2.
interação com produtos fitoterápicos, 861t
interações medicamentosas de anti-hipertensivos com, 447
interações medicamentosas de antineoplásicos com, 700
na Odontologia, 300, 339, 340t
nabumetona como, 336
nomes comerciais, 340t
oxicans como, 336
para controle da dor, 300, 746-747
para dor musculoesquelética, 379
pirazolonas como, 336-337
pré-tratamento com, 297, 300
reações gastrointestinais adversas aos, 527
risco de toxicidade com, em idosos, 825, 825t
salicilatos como, 324-331. *Ver também* Ácido acetilsalicílico; Salicilatos.
uso crônico, 324
uso diurético e, 431-432
usos terapêuticos, 324
Fármacos antimaníacos, 180-182
Fármacos antimuscarínicos, 128-134. *Ver também* Fármacos anticolinérgicos.
absorção, destino e eliminação, 131
classificação, 128
efeitos adversos, 132
efeitos farmacológicos, 129-131, 129t-130t
fórmulas estruturais, 129t
fundamentos históricos, 128
início e duração da ação, 130t
interações medicamentosas com, 133
com digoxina, 412
com fármacos antiarrítmicos, 399
mecanismo de ação dos, 128-129
na Odontologia, 133-134
nomes, 135t
para doença da úlcera péptica, 520
para doença de Parkinson, 233t, 237
para pré-medicação em anestesia, 290-291, 290t
para sedação, 290
para síndromes distônicas, 239
química, 128
suscetibilidade de efetores para, 130t
usos terapêuticos, 131-132
Fármacos antineoplásicos. *Ver* Quimioterapia do câncer.
agentes alquilantes como, 676-685
agonistas e antagonistas hormonais como, 690-691
alcaloides da *Vinca* como, 690
antibióticos como, 688-690
atividade, sítios de ciclo celular, 675-676, 675f
azacitadina como, 694
bisfosfonatos como, 694
camptotecinas como, 692
classificação, 677t-684t
combinação, 700-701
complexos de platina como, 691-692
complicações orais com, 772-780
contraindicações relativas para, 700-701
decitabina como, 694
enzimas como, 691
epotilonas como, 692-693
hidroxiureia como, 693
inibição e incorporação, sítios potenciais, 676f
interações medicamentosas com, 700-701
lenalidomida como, 694
modificadores de resposta biológica como, 695-696
Odontologia e, 701
para anemia falciforme, 467
para artrite reumatoide, 345-346
podofilotoxinas como, 692
procarbazina como, 693
projetados, 696-700, 697t
anticorpos monoclonais como, 697t, 698-700
inibidores da histona desacetilase como, 697t, 700
inibidores da tirosina quinase como, 696-698, 696f, 697t
inibidores de proteossomos como, 697t, 698
retinoides como, 694-695
talidomida como, 693-694
taxoides como, 692-693
trióxido de arsênico como, 694
Fármacos antinociceptivos, 294-301
para controle da dor, 300
para prevenção da dor, 299-300
uso, 299-300
Fármacos antiparkinsonismo, 227-242. *Ver também* Doença de Parkinson, terapia com fármacos para.

ações dos, no SNC, 148t
Fármacos antipsicóticos, 163-170
absorção, destino e eliminação, 167
ações dos
grupos de células dopaminérgicas e, 160t
no sistema nervoso central, 148t
afinidade dos antagonistas do receptor, potência relativa, 163t
atípicos, 163, 163t
efeitos adversos, 168t
efeitos farmacológicos, 165-167
para doença de Parkinson, 238
usos terapêuticos, 169-170
como antieméticos, 522
desenvolvimento histórico dos, 162-163
doses, 169
efeitos adversos, 167-169
efeitos adversos, grupos de células dopaminérgicas e, 160t
efeitos farmacológicos, 165-167
fórmulas estruturais, 164f
grupos de células dopaminérgicas e, 160, 160t
interações com, 169t
metabolismo dos, 169t
nomes, 182q-183q
Odontologia e, 170
para doença de Huntington, 238
preparações de depósito de ação prolongada, 169
receptores ligados por, terapêutica e efeitos adversos, 160t
típicos, 163, 163t
efeitos adversos, 168t
efeitos farmacológicos, 165-167
usos terapêuticos, 169-170
Fármacos bloqueadores do receptor muscarínico. *Ver* Fármacos antimuscarínicos.
Fármacos bloqueadores neuromusculares
interações medicamentosas com, 143t
nomes, 146q
Fármacos citotóxicos, 668
reações a, 57
Fármacos colinérgicos, 117-128
ação indireta, 121. *Ver também* Anticolinesterásico(s).
interações da digoxina com, 411
nomes, 127q
usos terapêuticos, 124-127
na Odontologia, 127
Fármacos hipofisários, nomes, 537q-538q
Fármacos hipotalâmicos, nomes, 537q-538q
Fármacos neurolépticos, 159. *Ver também* Fármacos antipsicóticos.
para enxaqueca, 374-375
Fármacos OTC, 839
Fármacos que bloqueiam neurônios adrenérgicos
efeitos adversos, 113t
nomes, 115q
Fármacos quimioterápicos, 676-696. *Ver também* Fármacos antineoplásicos.
Fármacos redutores de lipídeos, 450-459
ácido nicotínico como, 455-456
combinações, 458
derivados de ácido fíbrico como, 454-455
inibidores da absorção de colesterol como, 457-458
inibidores da HMG CoA redutase como, 456-457
nomes, 466q
propriedades dos, 455t
sequestrantes de ácido biliar como, 456
Fármacos relacionados à incretina, para diabetes, 554-555
Fármacos semelhantes à atropina. *Ver* Fármacos antimuscarínicos.
Fármacos similares ao ácido acetilsalicílico, ações, 297
Fármacos simpatolíticos, 106. *Ver também* Antagonistas do receptor adrenérgico.
Fármacos simpatomiméticos, 91. *Ver também* Agonistas adrenérgicos.
efeitos tóxicos, 104
fármacos bloqueadores neuromusculares e, 144
Fármacos tienopiridina, para inibição plaquetária, 497
Farmacoterapêutica, 48-68
Farmacoterapia, para anemia falciforme, 467
Fasciíte necrosante, microbiologia, 595
Fator de ativação plaquetária (PAF), em processos inflamatórios, 323
Fator de célula tronco (SCF), 473
usos terapêuticos, 474
Fator de relaxamento derivado do endotélio (*endothelium-derived relaxing factor*, EDRF), 416
inibição da adesão plaquetária e, 478
Fator estimulador de colônia de monócito/macrófago (M-CSF)
na hematopoiese, 473
usos terapêuticos, 668
Fator estimulador de colônias de granulócitos (*granulocyte colony-stimulating fator*, G-CSF)
na hematopoiese, 473
recombinante humana (filgrastima), 473
Fator estimulador de colônias de granulócitos/macrófagos (*granulocyte/macrophage colony-stimulating fator*, GM-CSF)
em processos inflamatórios, 322
na hematopoiese, 473
Fator intrínseco
anticorpos contra, na anemia perniciosa, 470
no transporte de cobalamina, 468-469
Fator IX
concentrado de, para distúrbios de sangramento, 489
deficiência, na hemofilia B, 487
preparação recombinante do, para distúrbios de sangramento, 489
produtos de, para distúrbios de sangramento, 487t
Fator nuclear °β, na diferenciação de células T, 660
Fator plaquetário 4, atividade da heparina e, 492-493
Fator reativo cutâneo, em processos inflamatórios, 322
Fator reumatoide, 327
Fator tecidual
na coagulação sanguínea, 481
no valor INR do tempo de protrombina, 497-498
Fator VII
deficência de vitamina K e, 493
na hemostasia, 481-483
Fator VIIa
em hemofílicos com anticorpos para inibidores em altos títulos, 489
produtos do, para distúrbios de sangramento, 487t
Fator VIII
deficiência, na hemofilia A, 486-487
na doença de von Willebrand, 487-488
porcino, para hemorragias em hemofílicos, 489
produtos derivados do plasma, para distúrbios de sangramento, 488
produtos do, para distúrbios de sangramento, 487t
produtos recombinante do, para distúrbios de sangramento, 488
Fator Xa, na hemostasia, 481-483
Fator(es) de crescimento
hematopoiético, 471-474
insulina-símile, 530, 549
mieloide
características fisiológicas dos, 473-474
usos terapêuticos, 474
Fatores ambientais
efeitos de fármacos e, 50
na doença de Parkinson, 228
Fatores de coagulação, 482t. *Ver também fatores específicos, p.ex.*, Fator VIII.
dependente de vitamina K, 481
cofatores enzimáticos dos, 481-483
na cascata da coagulação, 481
tópico, 485-486
Fatores de crescimento hematopoiéticos, 471-474
nomes, 485t
usos terapêuticos, 668
Fatores de crescimento mieloides
características fisiológicas dos, 473-474
usos terapêuticosa, 474
Fatores de crescimento semelhante à insulina, 530, 549
Fatores de liberação estimulantes hipotalâmicos, 530t
Fatores de liberação inibidores hipotalâmicos, 530t
Fatores genéticos
na esquizofrenia, 161
na resposta a fármacos, 52, 69, 71f, 299
no dor, 299
no metabolismo de fármacos, 39
Fatores mieloides, citocinas nos, relações funcionais, 654t
Fatores psicossociais, em idosos, efeitos adversos a fármacos e, 825-826
Fatores quimiotáxicos, em processos inflamatórios, 322
FDA Modernization Act (1997), 851
FDA. *Ver* Food and Drug Administration (FDA).
Febre reumática, ácido acetilsalicílico para, 326-327
Febre, salicilatos para, 327
Febuxostate, para gota, 348
Federal Food e Drugs Act of 1906, 850
Federal Food, Drugs e Cosmetic Act of 1938, 850
FEIBA, para hemorragia em hemofílicos, 489
Felbamato
efeitos tóxicos, 807
mecanismo de ação e usos terapêuticos, 213t
para convulsões, 221
Felipressina, para vasoconstrição com anestésicos locais, 255
Felodipino, para hipertensão, 439-440
Fenacetina
fórmula estrutural, 341f
reações de fase I na, 35t-36t
Fenamatos
fórmulas estruturais, 335f
para condições inflamatórias, 336
Fenciclidina
abuso, 798
fórmula estrutural, 798f
psicose induzida pela, 160-161
Fenda sináptica, recaptura pré-sináptica de 5-HT pelas, 369
Fendimetrazina, fórmula estrutural, 794f
Fenelzina
efeitos adversos, 56t ,174t
Fenformina, para diabetes, 554. *Ver também* Biguanidas, para diabetes.
Fenilalanina, biossíntese, 84f
Fenilbutazona
atividade inibidora da COX, *vs.* paracetamol, 326t
para analgesia, 336-337
Fenilefrina
efeito farmacológico, 96
nas formulações anestésicas locais, 252
para descongestão nasal, 513
para uso em emergências, 836-837
relação estrutura-atividade, 93t
Fenitoína
absorção, destino e eliminação, 215
ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 143t
efeitos adversos, 215, 216f, 216t
efeitos adversos, 56t
utilidade, 56t
efeitos farmacológicos, 214-215
fórmula estrutural, 214f
hiperplasia gengival por, 215, 216f, 224, 527
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
para arritmias, 395
para convulsões, 214, 216t
para nevralgia do trigêmeo, 380
variação nos efeitos e resposta à, 48, 49f
Fenobarbital
abuso, 793
como anticonvulsivante, 215
dicumarol e, 38-39

duração da ação, 197t
efeitos adversos, 56t
indução, no metabolismo, 38
introdução, 211
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
para abuso de sedativo-hipnótico, 794
para relaxamento muscular, doses, 202t
reações adversas ao, 216t
Fenofibrato, para hiperlipidemia, 454-455
Fenóis
atividade antimicrobiana do, 737t
como desinfetantes e antissépticos, 738-740
nomes, 741q
Fenoldopam
efeitos do, 95
fórmula estrutural, 445f
para hipertensão, 445-446
Fenolftaleína, como laxante, 523
Fenoprofeno, 333
fórmula estrutural, 332f
para dor, dosagem do, 340t
Fenotiazinas
como antieméticos, 522
derivados, para enxaqueca, 374-375
efeitos adversos, 168t
efeitos autônomos do, 167
efeitos farmacológicos, 165
fórmula estrutural, 162f, 357t-358t
na Odontologia, 170, 239-240
posologia, 357t-358t
relações estrutura-atividade, 163
Fenótipo(s)
determinação do, 70-71
monogênico versus poligênico, 71
Fenótipos monogênicos, fenótipo poligênico *versus*, 71
Fenótipos poligênicos, fenótipos monogênicos versus, 71
Fenoxibenzamina, 108-109
efeitos adversos, 109
usos, 109
Fensuximida
como anticonvulsivante, 218
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Fentanila
com droperidol para neuroleptanalgesia, 759
com midazolam, para sedação profunda, 759
dose, duração e administração da, 310t
estrutura e efeitos analgésicos da, 312-313
fórmula estrutural, 313f
para anestesia intravenosa ou sedação, 288-289, 288t
para pré-medicação em anestesia, 290t
para sedação intravenosa, 758-759
Fentolamina, 106, 108
para síndromes de dor orofacial, 381
Feocromocitoma, β-bloqueadores para, 113
Ferritina, no armazenamento do ferro, 462
Ferro
absorção, transporte e armazenamento, 462, 463f
armazenamento, 462-464, 463f
eliminação do, 464
fontes alimentares, 462
na hemoglobina, 460
preparações, nomes, 485t
toxicidade com, 464, 812
tratamento quelador para, 813t
transporte, 462, 463f
Ferro dextrana, para anemia por deficiência de ferro, 464
Ferro sucrose, para anemia por deficiência de ferro, 464
Feto
malformações do
por benzodiazepínicos, 191-192
teratogenicidade de fármacos e, 59, 60t
transferência placentária de fármacos para o, 27-28
Fibras de Purkinje, canais iônicos na, 386, 388f
Fibras nervosas
aferente nociceptiva
Aδ, 294-295, 295f
ativação, 296
sensitivas *vs.* motoras, ação de anestésicos locais e, 250
C, 294-295, 295f
ativação, 296
sensibilização, 381-383
comprimento crítico, suscetibilidade ao bloqueio nervoso e, 249
limiar sensitivo baixo, sensação de dor por, 296-297
Fibrilação atrial, manifestação eletrocardiográfica, 389-390, 390f
Fibrilação ventricular, aparência eletrocardiográfica, 389-390, 390f
Fibrinogênio
na ativação plaquetária, 479, 479f
na coagulação sanguínea, 480
Fibrinólise, 490, 491f
agentes promotores, 489-490
fármacos promotores ou inibidores, nomes, 509t
fármacos que inibem, 490
Fibrinólise, fármacos promotores ou inibidores, para uso em emergências, 837
Fibrinolíticos, 489-490
Fibromialgia, SSRIs para, 376
Fibronectina, na adesãoplaquetária, 478
Fígado
alcoolismo e, 705, 707-708, 708t, 709f
atividade da enzima microssomal no, 35t-36t. *Ver também* Atividade da enzima microssomal hepática.
captação de fármacos no, proteína plasmática ligante e, 37-38
como alvo tóxico, 807
doença do
dosagem do antibiótico no, 584
efeitos dos fármacos e, 50-51
retenção de volume no, diuréticos de alça para, 429
efeitos da cocaína no, 796
efeitos do anestésico inalatório no, 272
fármacos ligados no, 29-30
metabolismo dos barbitúricos no, 197
Filgrastim, 473
para câncer, 677t-684t, 695
usos terapêuticos, 474
Filtração glomerular, na eliminação renal de fármacos, 40
Finasterida
como antagonista do receptor de andrógeno, 565
fórmula estrutural, 566f
Fios de retração gengival, em pacientes que usam digoxina, 412
Fisostigmina
absorção, 123
fórmula estrutural, 121f
histórico, 121
para intoxicação por atropina, 126, 133
Fitonadiona, fórmula estrutural, 494f
Fitoterapia, para condições orais, 860-863
Flecainida
absorção, destino e eliminação, 396
ações, 392t
efeitos adversos da, 396, 400t
efeitos farmacológicos, 396
fórmula estrutural, 403f
indicações para, 400t
interações medicamentosas com, 399
para arritmias, 396
propriedades farmacocinéticas, 393t
Flora corporal, efeitos dos antibióticos na, 587
Floxuridina
na imunoterapia, 668
para câncer, 677t-684t, 688
Flucitosina
fórmula estrutural, 636f
mecanismo de ação e usos clínicos, 632t
para infecções fúngicas, 636-637
Fluconazol
mecanismo de ação e usos clínicos do, 632t
para candidíase bucal, 637
para candidíase em pacientes com câncer, 777
para infecções fúngicas, 635
profilático, para candidíase em pacientes imunocomprometidos, 780
Fludarabina, para câncer, 677t-684t, 687
Fludrocortisona, potência, 541t
Flumazenil
fórmula estrutural, 193f
para reversão
da sedação com midazolam, 193, 193f
da superdosagem de benzodiazepínicos, 191, 193, 205, 760
para superdosagem de benzodiazepínicos, 794
para uso em emergências, 837
Flunisolida, intranasal, para rinite, 513
Flúor, características do, 712
Fluoreto de amina, em dentifrícios fluoretados, 720, 720t
Fluoreto de sódio, em dentifrícios fluoretados, 719-720, 720t
Fluoreto estanoso
em dentifrícios fluoretados, 719, 720t
para prevenção/controle da placa, 729-730, 731t
Fluoreto(s)
captação, por iontoforese, 26
em cada estado, níveis, 715t
estanoso, 717, 718t
no controle/prevenção da placa, 729-730
em produtos bucais, agente e nomes comerciais, 731t
sistêmico, 713-717
em suprimentos de água pública, 713-716
segurança, 714-716
suplementos, 716-717
cronograma de dosagem para, 716t
tópico, 717-720
agentes usados para, concentrações de fluoretos em, 717t
aplicação profissional, 717-718, 717t
autoaplicação, domiciliar, 718-719
dentifrícios contendo, 719-720, 720t
eficácia comparativa, 717t
enxaguatórios contendo, 719
toxicologia do, 720-721
uso pré-eruptivo e pós-eruptivo, 712-713
Fluoroquinolonas, 618-620
absorção, destino e eliminação, 620
bombas de efluxo de multidrogas e antibióticos, 576-577
classificação, 618, 618q-619q
contraindicações para, 620
efeitos adversos, 620
espectro antibacteriano, 618, 619q
fórmulas estruturais, 618f
interações medicamentosas com, 620
mecanismo de ação, 575, 618
para diarreia do viajante, 525
resistência microbiana a, 579-580, 619
usos terapêuticos, 602t-603t, 619
na Odontologia, 619
Fluorose dentária, 716, 721. *Ver também* Fluoreto(s).
Fluorose, dentária, 716, 721
Fluoruracila
fórmula estrutural, 686f
para câncer, 677t-684t, 688
polimorfismos enzimáticos genéticos e, 73
Fluoxetina
características, 171
efeitos adversos, 174t
fórmula estrutural, 177f
suicídio e, 177
Fluoximesterona
fórmula estrutural, 559f
indicações e doses, 560t
para câncer, 677t-684t
Flurazepam
absorção, metabolismo e eliminação, 189, 190t
fórmula estrutural, 187t
metabolismo, 190f
Flurbiprofeno
atividade inibidora da COX, 325f
características do, 371
fórmula estrutural, 332f
Flutamida
como bloqueador do receptor androgênico, 565

fórmula estrutural, 566f
para câncer, 677t-684t, 691
Fluticasona, intranasal, para rinite, 513
Fluvastatina, para hiperlipidemia, 456-457
Fluvoxamina
efeitos adversos, 174t
fórmula estrutural, 177f
Fluxo sanguíneo, captação de anestésicos inalatórios e, 271
Fobia, definição, 751
Focomelia, 59
Folha de dados de material de segurança, 809
Fomivirseno, para infecções pelo CMV, 643
Fomivirseno, para infecções por herpesvírus, 639t
Food and Drug Administration (FDA)
avaliação de fármacos pelo, 61
categorias de risco na gravidez, 60t
imporação e reimportação de fármacos e, 845-846
isenção para suplementos alimentares, 856
na aprovação de fármacos, 851
quanto ao rotulamento de fármacos, 851
regulamentações de fármacos e, 839-840. *Ver também* Leis para fármacos.
regulamentos do
no desenvolvimento de novos fármacos, 64-65
no desenvolvimento e distribuição de fármacos, 64-65, 845
rótulo e, farmacogenética em, 48
tendências recentes, 851
Forças de ligação de fármacos
cooperação, 6
tipos, 5-6, 5f
Forças de Van der Waals, nas interações fármaco-receptor, 5f, 6
Formação da ativação reticular mesencefálica, na ação anestésica, 267
Formação de trombo, 478-479
Formação reticular, ação de barbitúricos e, 196-197
Formaldeído, toxicidade, 807, 818
Formoterol
duração da ação, 504
fórmula estrutural, 505f
Fosaprenavir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Foscarnet
para infecções herpéticas virais, 643
para infecções virais, 639t
Fosfato de sódio, como laxante, 523-524
Fosfato de zinco, toxicidade, 818
Fosfato, secreção do paratormônio e, 534
Fosfenitoína
fórmula estrutural, 214f
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
para convulsões, 224
reações adversas à, 216t
Fosfeto de alumínio, toxicidade, 818
Fosfolipase A
ação da histamina e, 355
liberação de histamina desencadeada pela, 354
Fosfolipase A2, na síntese de prostaglandina, 297
Fosfolipase C, ativação, por receptores de serotonina, 370-371
Fosfomicina, como antisséptico urinário, 625
Fossas revestidas, 20
Fotoalergia, induzida por antibiótico, 587
Fotodesinfecção, no controle/prevenção da placa, 730
Fotossensibilidade
induzida por antibiótico, 587
na porfiria cutânea tardia, 466
Fototoxicidade, induzida por antibiótico, 587
Frank-Starling, mecanismo de, 402, 403f
Fraturas
de quadril, suprimento de água fluoretada e, 714
ocorrência, fármacos bloqueadores neuromusculares e, 143
Fraturas do quadril, suprimentos de água fluoretada e, 714
Freund, adjuvante de, 654
Frio, percepção do, 296
Frovatriptana
formas de dosagem e T_{max} da, 373t
para enxaqueca, 374
Ftalazinonas, fórmulas estruturais e posologia, 357t-358t
Fulvestranto, como antagonista do receptor de estrógeno, 566
Fumarato de clemastina, fórmula estrutural e dosagens do, 357t-358t
Fumigantes, toxicidade, 818
Função hipófise-suprarrenal, terapia com glicocorticoides e, 545
Função motora, controle neural, 229
Função sexual
ação antidepressiva e, 172
etanol e, 705
Função vestibular, efeitos de fármacos antimuscarínicos na, 131
Furosemida
absorção, destino e eliminação, 429
efeitos adversos, 56t
fórmula estrutural, 428f
hidrato de cloral com, 192t, 199
na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
para uso em emergências, 834t, 837
toxicidade com, 55t

G

G, proteína. *Ver* Proteína G.
GABA. *Ver* Ácido γ-aminobutírico (GABA).
Gabapentina
fórmula estrutural, 220f
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
para convulsões, 221
para mania, 182
para nevralgia do trigêmeo, 379
reações adversas à, 216t
toxicologia clínica, 212
Galactorreia, por cimetidina, 364
Ganaxolona, fórmula estrutural, 220f
Ganciclovir
para infecções pelo citomegalovírus (CMV), 643
em pacientes com câncer, 777
em pacientes imunocomprometidos, profilático, 780
para infecções virais, 639t
Gânglios
parassimpáticos, 78-79, 80f
simpáticos, 78, 80f
transmissão ganglionar nos, 135, 136f
Gardisil†, como vacina para o papilomavírus humano, 639t
"Gás hilariante, " 262
Gases
como transmissores do sistema nervoso central, 155
efeitos tóxicos dos, 813-815
Gasolina, abuso, 799
Gastrina, histamina e, 356
Gastroparesia, 527
Gencitabina, para câncer, 677t-684t, 688
Gene p53, 58
Gene(s)
expressão de, nas ações dos corticosteroides, 540
interações medicamentosas com, na Odontologia, 70
resistência
de tetraciclinas, 615-616
na resistência a antibióticos, 577, 587
padrões de resistência microbiana e, 596
uso de sulfonamídicos e, 624
Genes de resistência
de tetraciclinas, 615-616
na resistência a antibióticos, 577
transferência entre espécies, 587
padrões de resistência microbiana e, 596
uso de sulfonamida e, 624
Genes supressores de tumor, na carcinogênese química, 58
Geneterapia, para hemofilia, 489
Genfibrozila
fórmula estrutural, 454f
para hiperlipidemia, 454-455
propriedades da, 455t
Gengibre, perfil farmacológico do, 858t-859t
Gengiva
anormalidades da
hormônio sexual esteroide e, 566
uso de contraceptivos orais e, 564-565
embrocação (*swabbing*), com antígeno anticáries, 654
hipertrofia
fármacos que causam, 527
induzida por ciclosporina, 215, 668
induzida por fenitoína, 215, 216f, 224
retração, epinefrina racêmica para, 102
Gengivite
agentes ativos contra, 724-735. *Ver também* Agentes antiplaca/antigengivite.
placa e, 724
prevalência, 724
ulcerativa necrosante aguda (GUNA), microbiologia, 594
Genoma, resposta a fármacos e, 69
Genótipo, determinação do, 70-71
Gentamicina. *Ver também* Aminoglicosídeos.
desenvolvimento, 619
efeitos adversos, 56t
fórmula estrutural, 620f
Gentuzumabe ozogamicina
nomes comerciais e indicações para, 665t
para câncer, 697t, 699, 699f
Geradores de pulso, nervo vago, para prevenção de convulsões, 223
German Commission E, 857
Gilles de la Tourette, síndrome de, fármacos utilizados para, 238-239
Ginecomastia, por cimetidina, 364
Ginkgo, perfil farmacológico do, 858t-859t
Ginseng asiático, perfil farmacológico do, 858t-859t
Glândulas exócrinas, efeitos da histamina nas, 356
Glândulas salivares
disfunção das
na quimioterapia do câncer, 775
pós-radiação, 782-784
efeitos de fármacos antimuscarínicos nas, 130, 132
efeitos de fármacos bloqueadores ganglionares, 138
efeitos induzidos por catecolamina endógena nas, 95
Glândulas secretoras, efeitos de fármacos colinérgicos em, 120
Glândulas sudoríferas, efeitos de fármacos bloqueadores ganglionares, 138
Glaucoma
de ângulo aberto, agonistas adrenérgicos para, 100
inibidores da anidrase carbônica para, 430
tratamento do, 124, 125t
Glia, 151
Gliburida†, farmacocinética da, 553t
Glicerina, como laxante, 524
Glicilciclinas, 617
Glicina
como transmissor do sistema nervoso central, 154, 153t
receptores para, ação anestésica e, 265
Glicocorticoides, 540. *Ver também* Corticosteroides.
como agentes imunossupressores, 668
efeitos adversos, 544-546, 544q
efeitos anti-inflamatórios dos, 297
efeitos farmacológicos, 541
fórmulas estruturais dos, 546f
meia-vida biológica dos, 546q
no metabolismo ácido araquidônico, 319
nomes, 547q, 547t
preparações, 546-547, 547t
propriedades anti-inflamatórias dos, 542
risco de toxicidade com, em idosos, 825t
usos terapêuticos, 543
Glicogênio sintase quinase-3², inibição, por sais de lítio, 180-181, 181f
Glicopeptídeos, mecanismo de ação dos, 573

Glicopirrolato†
  na Odontologia, doses orais e preparações usadas na, 133t
  para pré-medicação em anestesia, 290-291, 290t
Glicoproteína P
  absorção de fármacos pela, 23
  na eliminação biliar e renal, 40
  no metabolismo de fármacos, 38-39
  transferência placentária e, 27-28
  transporte ativo de fármacos e, 19-20, 20f
Glicoproteína(s)
  de superfície celular, em linfócitos do sistema imunológico, 653-656
  fator de von Willebrand, 487-488
  receptor Ia/IIa, na adesão plaquetária, 478, 479f
  receptor Ib/IX/V, na adesão plaquetária, 478, 479f
  receptor IIb/IIIa de
    inibidores de, na prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
    para inibição plaquetária, 497
Glicose
  para uso em emergências, 832t, 833
  sanguínea, ações da insulina e, 549, 550f
Glicosidase α, inibidores da, para diabetes, 555
  contraindicações para, 555
  efeitos adversos, 555
  farmacocinética dos, 555
  interações medicamentosas com, 555
Glicosídeos cardíacos, digoxina como, 406-410. *Ver também* Digoxina.
Glicosúria, terapia com glicocorticoides e, 544
Glifosfato
  fórmula estrutural, 818f
  toxicidade, 818
Glimepirida, farmacocinética, 553t
Glipizida, farmacocinética da, 553t
Globlina ligada a hormônio sexual, 558
Globo pálido, cirurgia do, para doença de Parkinson, 238
Globulina antitimócito, efeitos e usos, 664-666
Globulina(s)
  imunes. *Ver* Imunoglobulinas.
  ligantes de hormônios sexuais, 558
Glucagon, 555
  efeitos adversos, 555
  farmacocinética do, 555
  usos terapêuticos, 555
Glutamato, como transmisssor do sistema nervoso central, 153-154, 153t, 298
Glutaraldeído
  características do, 737t
  como desinfetante, 738
Goldenseal, perfil farmacológico do, 858t-859t
Gonadotrofina coriônica humana, 566
Gonadotrofina(s)
  menopausa humana, 566
  nomes, 568q
Gordura
  armazenamento de fármacos na, 30
  corporal, terapia com glicocorticoides e, 545
  fármacos ligados à, 29-30
  metabolismo, ação da insulina na, 551t
  no esvaziamento gástrico, absorção de fármacos e, 22
Gordura corporal, terapia com glicocorticoides e, 545
Gosserrelina, para câncer, 677t-684t, 691
Gota, fármacos utilizados para, 346-348
  fórmulas estruturais, 348f
  nomes, 348q
Gradiente eletroquímico, difusão passiva e, 19
Granisetrona, como antiemético, 522
Grânulos α
  conteúdo dos, 479q
  na ativação plaquetária, 479, 479f
Grânulos densos, na ativação plaquetária, 479, 479f
Grânulos, na ativação plaquetária, 479, 479f
Graves, doença de, 532
Gravidez
  categorias de risco do FDA, 60t
  doença gengival na, 566
  dosagem do antibiótico e, 584
  doxilamina na, 361
  efeitos dos fármacos e, 50
  sedativos-hipnóticos em, 194-195
  teratogenicidade dos fármacos e, 59, 60t, 215
  teratogenicidade dos sais de lítio e, 181
  uso de ácido acetilsalicílico na, 330
  uso de anestésicos locais em, 255
  uso de anticonvulsivante na, 215
  uso de benzodiazepínicos na, 191-192
Griseofulvina
  efeitos adversos, 56t
  mecanismo de ação e usos clínicos, 632t
  para infecções fúngicas, 637
Guaiacol, atividade antimicrobiana do, 739
Guaifenesina, como expectorante, 513
Guanabenzo
  absorção, destino e eliminação do, 443
  efeitos adversos, 444
  efeitos farmacológicos do, 96, 443
  fórmula estrutural, 96f, 443f
  para hipertensão, 443-444
Guanadrel
  absorção, destino e eliminação do, 442-443
  efeitos adversos, 443
  efeitos farmacológicos do, 442
  para hipertensão, 442-443
Guanetidina
  absorção, destino e eliminação, 442-443
  efeitos adversos, 113t, 443
  efeitos adversos, 56t
  efeitos farmacológicos, 442
  interações dos vasoconstritores de anestésicos locais com, 447-448
  para hipertensão, 442-443
Guanfacina
  absorção, destino e eliminação, 443
  efeitos adversos, 444
  efeitos farmacológicos, 96, 443
  fórmula estrutural, 96f, 443f
  para hipertensão, 443-444
Guanosina 3'5'-monofosfato cíclico (GMPc, GMP cíclico)
  ação do receptor intracelular e, 5
  estimulação do receptor muscarínico e, 118
  na ação do receptor ligado à proteína G, 118
GUNA. *Ver* Gengivite.

H

H_2, receptor, antagonistas do, nomes, 526q
Hageman, fator de, na cascata da coagulação, 323
Halazepam
  absorção, metabolismo e eliminação do, 190t
  fórmula estrutural, 187t
  mecanismo de ação do, 188-189
  metabolismo, 190f
  para ansiedade, dose e administração, 194t
Haloalquilaminas β, ações, 108-109
Halogênios
  atividade antimicrobiana dos, 737t
  como desinfetantes e antissépticos, 737-738
  nomes, 741q
Haloperidol
  efeitos adversos, 168t
  efeitos autonômicos do, 167
  efeitos farmacológicos do, 165
  metabolismo, 169t
  na neuropatologia da doença de Parkinson, 228
  para mania, 182
  potência relativa da afinidade do antagonista do receptor, 163t
  relações estrutura-atividade do, 163
Halotano, 279-281
  abuso, 799
  ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 143t
  coeficiente de partição sangue-gás do, 269, 269f, 271t
  efeitos adversos, 280-281
  física e propriedade químicas do, 277t, 279
  fórmula estrutural, 277f
  hepatite por, 280-281
  metabolismo, 280
  propriedades anestésicas dos, 279-280, 279t
  propriedades farmacológicas do, 279t
  reações de fase I no, 35t-36t
  usos terapêuticos, 281
Hashimoto, tiroidite de, 532
Haxixe, abuso, 798-799
Helicobacter pylori, infecção por
  antibióticos para, nomes, 526q
  doença da úlcera péptica e, 362, 516
    antibióticos para, 518-519
  resistência aos antibióticos na, 578-579
Hemartroses, em hemofílicos, 499
Hematócrito
  para detecção de anemia, 460
  valores normais do, 460
Hematopoiese linfoide, citocinas na, relações funcionais, 654t
Hematopoiese, 460, 461f
  cobalto na, 465
  cobre na, 465
  como alvo tóxico, 806-807
  deficiência de vitamina B_{12} e ácido fólico e, 467-468
  efeitos do óxido nitroso e, 278
  linfoide, citocinas na relação funcional, 654t
  sais de lítio na, 465
Heme, 460
  deficiência, nas porfirias, 465
  fórmula estrutural, 462f
Hemicolínio, transmissão neuromuscular e, 145
Hemina
  fórmula estrutural, 462f
  liofilizada, para tratamento da porfiria, 466
Hemodiálise
  para intoxicação por mercúrio, 813
  profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos na, 769
Hemofilia
  hemorragia ou emergências na, tratamento, 489
  inibidor da via do fator tecidual na, 484
  procedimentos odontológicos e, 499
  sangramento na, 486-487
  terapia gênica para, 489
  tratamento com fator VIII para, inibidores de anticorpos e, no manejo da hemofilia, 489
  tratamento, 488-489
Hemoglobina
  cadeias de globina, 460-461
    distúrbios, anemia por, 466-467. *Ver também* Talassemia.
  componentes, 460
  deficiência, nas talassemias ², 466-467
  glicosilação, no diabetes, 551
  interações do monóxido de carbono com, 806-807, 813-814, 814f
  nos eritrócitos, avaliação, 461
  substituto, 474-475
  tetrâmeros, 474
Hemoglobina A, defeitos genéticos na, na talassemia, 466
Hemoglobina A1c, 551
Hemoglobina F, 460-461
  estimulação, anemia de células falciformes, 467
Hemoglobina H, doença da, 466
Hemoglobina S, anemia de células falciformes, 467
Hemorragia oral, em pacientes com câncer, 779
Hemorragia. *Ver também* Sangramento.
  oral, em pacientes com câncer, 779
Hemossiderina, no armazenamento do ferro, 462
Hemostasia
  adesão plaquetária na, 478, 479f
  agentes procoagulantes na, 484-489
  agonistas adrenérgicos em, 99
  agregação plaquetária na, 480-481
  ativação plaquetária na, 478-480, 479f
  cascata da coagulação na, 481-483, 482f
  constrição vascular na, 478
  inibidores naturais, 483
  medidas locais para, 484-485
  processo, 478-484
Henderson-Hasselbalch, equação de, 21, 243-245, 245f
Henry, lei de, 269, 269f

Heparina(s), 490-493
  absorção, destino e eliminação, 492-493
  antídotos para, 493
  baixo peso molecular, 492
    na Odontologia, 498-499
    nomes, 509t
  fórmula estrutural, 492f
  mecanismo de ação, 492
  na Odontologia, 498-499
  na prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
  toxicidade, 55t
Hepatite
  colestática, uso da eritromicina e, 612
  halotano, 280-281
  viral
    agentes antivirais para, 639t
    em pacientes que abusam de fármacos/drogas, 801
    fármacos ativos contra, 644-645
Hepatomegalia, por alcoolismo, 708
Hepatotoxicidade, 807-808
  da cocaína, 796
  superdosagem de paracetamol e, 341-342
  uso de inibidor da monamino-oxidase e, 173
  uso do halotano e, 280-281
Heptaclor, toxicidade, 817
Herbicidas
  fórmula estrutural, 818f
  toxicidade dos, 818-819
Herbicidas derivados de fluorodinitrotoluidina, toxicidade, 818
Herbicidas triazina, toxicidade, 818
Hereditariedade. *Ver* Gene(s); Fatores genéticos.
Heroína
  abuso de
    história, 789
    tendências recentes, 790
  dose, duração e administração, 310t
  para dor, 316
Herpes zoster
  agudo, corticosteroides para, 378
  vacina para, 643-644
Hetastarch®, como expansor de plasma, 475
Hexaclorofeno, como antisséptico, 739
Hexafluorênio, ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 144
Hexametônio
  como bloqueador ganglionar, 137
  fórmula estrutural, 137f
Hexfluorênio, ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 143t
Hexilresorcinol, no controle/prevenção da placa, 729
Hialuronaro de sódio, para dor orofacial, 383
Hialuronidase, na administração subcutânea para absorção de fármacos, 38
Hickman, Henry Hills, 262
Hidantoínas, 214-215, 214f
  absorção, destino e eliminação, 215
  efeitos farmacológicos, 214-215
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
  reações adversas a, 215, 216f, 216t
Hidralazina
  efeitos adversos, 56t
  fórmula estrutural, 444f
  para hipertensão, 444
  para insuficiência cardíaca congestiva, 405
Hidrato de cloral
  absorção, destino e eliminação, 198
  efeitos adversos, 198
  efeitos farmacológicos, 198
  estrutura química, 201f
  interações medicamentosas com, 192t, 198
  na Odontologia, 206
  para sedação oral, 757
  para sedação, 289-290
  reações de fase I, 35t-36t
  reações gastrointestinais adversas ao, 527
Hidrocloroquina, ações imunossupressoras, 668
Hidroclorotiazida, dados farmacocinéticos, 426t
Hidrocodona
  dose, duração e administração, 310t
  estrutura e efeitos, 311
  nas combinações analgésicas, 344
  para supressão da tosse, 512
Hidrocortisona
  absorção, destino e eliminação, 542-543
  dose, administração e preparações, 547t
  fórmula estrutural, 541f
  para inflamação da articulação temporomandibular, 378
  potência, 541t
Hidroflumetiazida, dados farmacocinéticos, 426t
Hidrólise, de fármacos
  microssômica, 33, 35t-36t
  não microssômica, 34, 35t-36t
Hidromorfona, dose, duração e administração, 310t
Hidrossolubilidade, de fármacos
  acesso dos fármacos ao sistema nervoso central e, 27
  penetração da membrana e, 17
  transferência placentária e, 27-28
  volume de distribuição e, 28, 28f
Hidroxi 3- -3-metilglutaril–coenzima A redutase, inibidores da
  para hiperlipidemias, 456-457
  propriedades dos, 455t
Hidroxi 3- -3-metilglutaril–coenzima A, semirreduzida, fórmula estrutural, 457f
Hidroxianfetamina, relação estrutura-atividade, 93t
Hidroxicloroquina, para artrite reumatoide, 345
Hidroxicobalamina, para deficiência de vitamina B12, 470
Hidroxicobalamina. *Ver também* Cobalaminas.
  estrutura e função, 468
Hidroxiprogesterona, para câncer, 677t-684t
Hidroxitriptamina 5-, 366-371. *Ver também* Serotonina.
  ação antidepressiva e, 170
  buspirona e, 200
  como transmissor do sistema nervoso central, 153, 153t
  na ação de benzodiazepínicos, 189
  na depressão, 162
  receptor para, bloqueio do, 160-161, 160t
    por antipsicóticos atípicos, 165
Hidroxitriptamina 5-, reações de fase I na, 35t-36t
Hidroxitriptofano, na síntese de serotonina 5-, 368
Hidroxiureia, para câncer, 677t-684t, 693
Hidroxizina, 199
  cloridrato de, fórmula estrutural e dosagens do, 357t-358t
  fórmula estrutural, 199f
  interações induzidas por levodopa com, na prática odontológica, 239-240
  pamoato de, fórmula estrutural e dosagens do, 357t-358t
  para ansiedade, dose e administração, 194t
  para enxaqueca, 377
  para sedação oral, 758
  para sedação, 289, 290t
Higiene oral
  endocardite bacteriana e, 766
  produtos para, ingredientes herbários em, 862t
Higiene, oral, manutenção, para mucosite oral, 775
Hiperalgesia
  após lesão tecidual, 296
  receptores de serotonina e, 369-370
  sensibilização central de dor e, 298
Hipercalcemia, diuréticos de alça para, 429
Hipercatabólica, reação, ao halotano, 281
Hipercolesterolemia familiar, 453t
Hipercolesterolemia poligênica, características, 453t
Hiperglicemia, terapia com glicocorticoides e, 544
Hiperlipidemia tipo lipoproteína múltipla, características, 453t
Hiperlipidemia(s), 450
  fármacos para, 454-458. *Ver também* Fármacos redutores de lipídeos.
  primária, 452, 453t
  secundária, 452
  tratamento, diretrizes do *National Colesterol Education Program* para, 454
Hiperlipoproteínaemia familiar tipo 3, 453t
Hiperlipoproteinemia(s), 450
  fármacos redutores de lipídeos para, 454-458. *Ver também* Fármacos redutores de lipídeos.
  tipos e características, 453t
Hiper-reatividade brônquica, na asma, 502
Hiper-reatividade, a fármacos, 48
Hipersalivação, Odontologia e, 170
Hipersensibilidade
  aos anestésicos locais, 254-255
  pulpar, glicocorticoides para, 544
  térmica, do dente, por quimioterapia do câncer, 775
Hipertensão. *Ver também fármacos específicos e classes de fármacos, p.ex.*, Bloqueadores do canal de cálcio; Fármacos anti-hipertensivos.
  aguda
    fármacos para, 447t
    tratamento, 447t
  antagonistas α1-β e seletivos α1 para, 442
  antagonistas seletivos α1 para, 441-442
  aspectos clínicos, 434-436
  classificação, 434, 435t
  detecção, 448
  distúrbios clínicos resultantes, 436q
  essencial, 434
    características fisiopatológicas, 435-436
    diuréticos tiazídicos para, 427
    fatores de risco para, 435q
    função do sistema renina-angiotensina e, 437
    mortalidade associada à, 436, 436f
  fármacos para, 434-449. *Ver também* Fármacos anti-hipertensivos.
  inibidores da monamino-oxidase para, 114
  refratária, diuréticos de alça para, 429
  regulação da pressão sanguínea e, 434-435, 435f
  secundária, 434
  tratamento, 446-447
    β-bloqueadores para, 109-112, 440-442
    agonistas adrenérgicos para, 101
    longo prazo, fármacos para, 446q
Hipertermia
  abstinência de sedativo-hipnótico e, 793
  maligna. *Ver* Hipertermia maligna.
    pela succinilcolina, 141, 146
    tratamento, 146
Hipertermia maligna
  pela succinilcolina, 141, 146
  polimorfismos como alvos de fármacos e, 73-74
  tratamento, 146
  uso de anestésicos locais e, 254
  uso do halotano e, 281
Hipertireoidismo, 532
  na Odontologia, 534
  tratamento do, fármacos utilizados para, 532-533
    nomes, 537q-538q
Hipertrigliceridemia familiar, 453t
Hiperventilação, na intoxicação pelo ácido acetilsalicílico, 329-330
Hipnóticos, 185
  benzodiazepínicos como, 189
  eszopiclona como, 194-195
  na Odontologia, 204
  para distúrbios do sono, 194
  zaleplon como, 194-195
  zolpidem como, 194-195
  zopiclona como, 194-195
Hipocalcemia, por diuréticos de alça, 429-430
Hipocalemia
  diuréticos de alça e, 429
  diuréticos e, 431
  diuréticos tiazídicos e, 427
  terapia com glicocorticoides e, 545
Hipocampo, núcleo do, na ação anestésica, 267, 267f
Hipoclorito de sódio
  características do, 15
  como desinfetante, 738
Hipoclorito, características do, 737t
Hipogamaglobulinemias, terapia de reposição para, 663

Hipoglicemia, induzida pela insulina, 552
Hipomagnesemia, por diuréticos de alça, 429-430
Hiponatremia
  diuréticos de alça e, 429
  diuréticos tiazídicos e, 427-428
Hiporreatividade, a fármacos, 48
Hipossalivação, Odontologia e, 170
Hipotálamo, 148
  neurônios contendo histamina no, 353-354
Hipotensão
  fármacos bloqueadores neuromusculares e, 142
  pela histamina, 356
  tratamento, agonistas adrenérgicos para, 99-100
Hipotensão ortostática
  ação de fármacos antipsicóticos e, 167, 168t
  induzida por levodopa, na Odontologia, 239
  uso de fármacos anti-hipertensivos e, 448
  uso de produtos herbários e, 860
Hipótese das aminas biogênicas da depressão, 162
Hipótese das monoaminas da depressão, 162
Hipotireoidismo, 532
  na Odontologia, 533-534
  sinais e sintomas, 532
  sinais, 533, 534q
  terapia de reposição para, 532
    nomes, 537q-538q
Hipóxia de difusão, efeitos do óxido nitroso e, 278
Hirudina, heparina *vs.*, 493
Histamina, 353-356
  como neurotransmissor do sistema nervoso central, 153
  descoberta, 353
  distribuição, nos tecidos/células, 354t
  efeitos adversos, 356
  efeitos farmacológicos, 355-356
  em processos inflamatórios, 318-319
  formação, distribuição e liberação, 353-354
  fórmula estrutural, 354f
  liberação, 318, 354
    administração da morfina e, 308
    efeitos de fármacos bloqueadores neuromusculares no, 141t, 142
    fármacos/compostos estranhos, 354
    lesão tecidual na, 354
    reações alérgicas na, 354, 355f
  metabolismo, 355
  nos tecidos/células, 354t
  receptores, 355
    antagonistas, 356-364. *Ver também* Anti-histamínicos.
    bloqueio, 160t
  resposta tripla à, 356
  síntese, 353, 354f
  taquifilaxia e, 52-53
  usos terapêuticos, 356
Histidina, síntese de histamina pela, 354f
Histórico de saúde, uso de medicação e, 860
HIV. *Ver* Vírus da imunodeficiência humana (HIV).
Homens, armazenamento de ferro, 462
Homotropina, efeitos tóxicos, 133
Hormônio adrenocorticotrófico (ACTH)
  na produção de corticosteroides, 540
  supressão, terapia com glicocorticoides e, 545
Hormônio antidiurético (ADH), 423
Hormônio do crescimento (somatotropina), 529-530
  ações do, 530
  efeitos adversos, 530
  farmacocinética do, 530
  usos terapêuticos, 530
Hormônio foliculoestimulante (*follicle-stimulating hormone*, FSH), 566
Hormônio liberador de corticotrofina, 530t
Hormônio liberador de gonadotrofina, 530t
  análogos do
    nomes, 568q
    para câncer, 677t-684t, 691
  antagonistas do, nomes, 568q
Hormônio liberador de tireotrofina, 530t
Hormônio liberador do hormônio do crescimento, 530t
Hormônio linfocitotrófico, na terapia com citocinas, 669-670
Hormônio luteinizante, 566
Hormônio(s)
  como antidepressivos, 178
  como transmissores do sistema nervoso central, 155
  crescimento (somatotropina), 529-530. *Ver também* Hormônio do crescimento (somatotrofina).
  da homeostasia do cálcio, 534-537
  das ilhotas de Langerhans, 549, 559t
  esteroide sexual. *Ver também* Hormônios esteroides, sexuais.
  esteroide, 558-570. *Ver também* Hormônios esteroides.
  hipofisário, 529
    anterior, 529-531, 530t
    posterior, 529
  hipófise anterior, liberação, dopamina e, 95-96
  hipotalâmico, 529, 530t
  liberador de corticotrofina, 530t
  liberador de gonadotrofina, 530t
  liberador de tireotrofina, 530t
  liberador do hormônio do crescimento, 530t
  nomes, 537q-538q
  ovariano, como antidepressivo, 178
  paratormônio, 534
  peptídico, 566
  tireoide, 531-532. *Ver também* Hormônios tireoidianos.
Hormônios esteroides, 558-570
  corticosteroides, 540-548. *Ver também* Corticosteroides.
  regulado pelo cálcio, 534-535. *Ver também* Vitamina D.
  sexuais
    antagonistas dos, 566t
    efeitos adversos, 564-565
    estrutura e funções dos, 558-561
    fórmulas estruturais, 559f
    interações medicamentosas com, 565
    mecanismo de ação dos, 561-562
    na Odontologia, 566
    nomes, 568q
    peptídicos, 566
    receptores, estrutura, 562
    usos terapêuticos, 562-564
Hormônios estimulantes da tireoide (TSH), 530-531, 530t
  na secreção de hormônios tireoidianos, 531
  preparações, nomes, 537q-538q
Hormônios hipofisários, 529
  anterior, 529-531, 530t
    liberação, dopamina e, 95-96
  posterior, 529
Hormônios hipotalâmicos, 529, 530t
Hormônios ovarianos, como antidepressivos, 178
Hormônios peptídicos, 566
Hormônios tireoidianos, 531-532
  ações, 532
  como antidepressivos, 178
  estrutura dos, 531f
  farmacocinética dos, 532
  nomes, 537q-538q
  secreção, controle dos, 531
  síntese, 531, 531f

I

Ibandronato, 535. *Ver também* Bisfosfonatos.
Ibritumomabe tiuxetan
  nomes comerciais e indicações para, 665t
  para câncer, 697t, 699
Ibuprofeno, 331-332
  atividade inibidora da COX, 325f
  características do, 331-332
  dosagem do, 340t
  fórmula estrutural, 332f
  pré-tratamento com, 297
Ibutilida
  ações, 392t
  fórmula estrutural, 399f
  indicações para, 400t
  para arritmias, 399
  para uso em emergências, 835t-836t
  propriedades farmacocinéticas, 393t
Idade/envelhecimento. *Ver também* Pacientes idosos.
  alterações farmacológicas associadas a, 826-827
  alterações fisiológicas associadas a, 822-823, 823f
  alterações não fisiológicas associadas a, 823-826
  efeitos dos fármacos e, 49-50
  emergências médicas e, 830
  metabolismo dos fármacos e, 39
  Odontologia e, 827-828
Idarubicina
  fórmula estrutural, 689f
  para câncer, 677t-684t, 689
Idoxuridina
  fórmula estrutural, 641f
  para infecções pelo vírus herpes, 639t, 640-641
Ifosfamida
  fórmula estrutural, 685f
  para câncer, 677t-684t, 684-685
Íleo paralítico, fármacos colinérgicos para, 126
Ilhotas de Langerhans, secreções, 549, 559t
Ílio, problemas com, vitamina B12 e, deficiência, 470
Imidazolina, 108
  fórmula estrutural, 108f
Iminostilbenos, mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Imipenem, 607q
  características do, 609
  fórmula estrutural, 607f
Imipramina, 172
  efeitos adversos, 174t
Implantes
  mama, profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos e, 768
  peniano, profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos e, 768
Imunidade
  específica, visão geral, 651-662
  humoral, 651, 661. *Ver também* Imunidade humoral.
  mediada por células, 651. *Ver também* Imunidade mediada por células (CMI).
  nas reações tipo IV a fármacos, 57
Imunidade humoral, 651, 661
  deficiências na
    imunoglobulinas humanas para, 663-664
    vacinações e, 662-663
Imunidade mediada por células ("*cell-mediated immunity*", CMI), 651
  aspectos efetores da, 660
  citocinas na. *Ver também* Citocinas.
    relações funcionais, 654t
  imunoestimulantes para, 663, 671q
  nas reações tipo IV a fármacos, 57
Imunização
  ativa, 662
  passiva, 663
    uso de agentes para, nomes, 671q
Imunização ativa, 662-663
Imunização passiva, 663
  uso de agentes para, nomes, 671q
Imunócitos, peptídeos opioides endógenos secretados por, 297
Imunoestimulantes, 663
  nomes, 671q
Imunofarmacologia, definição, 651
Imunoglobulina A (IgA), 655
  secretora, anticorpos para, sistemas vacinais e, 654
Imunoglobulina A secretora, anticorpos, sistemas de vacinação e, 663
Imunoglobulina D (IgD), 656
Imunoglobulina E (IgE), 656
  reações alérgicas mediadas por, atividade TH2 em, 670
  reposta anafilática aos fármacos e, 57
Imunoglobulina G (IgG), 655
Imunoglobulina M (IgM), 655

Imunoglobulinas
  humana, 664
Imunoglobulinas humanas, usos, 664
Imunoglobulinas Rho(D), usos, 664
Imunomoduladores, nomes, 671q
Imunossupressores
  em hemofílicos, 489
  na artrite reumatoide, 345-346
  na miastenia grave, 125
  nomes, 671q
Imunoterapia, 651-682
  definição, 651
Inalação
  de cocaína, 796
  de fármacos, 24
Inalatórios, abuso, 799
Inamrinona
  para insuficiência cardíaca congestiva, 411-412
  para uso em emergências, 834t, 837
Incisão e drenagem, uso de antibióticos e, 584
Inconsciência, definição, 263
Indandionas. *Ver* Cumarina-indandionas.
Indapamida, dados farmacocinéticos, 426t
Índice terapêutico
  definição, 62-63
  limitações do, 62f, 63
Índices de eritrócitos, 461
Indinavir, para infecções pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Indometacina
  atividade inibidora da COX, *vs.* paracetamol, 326t
  cefaleia responsiva a, 377-378, 377q
  fórmula estrutural, 335f
  para condições inflamatórias, 334
Indução
  de anestesia, 269-270
    solubilidade sanguínea do anestésico e, 271
  definição, 263
Indução conformacional, 7-8
  na ligação de fármacos, 7-8
Infantes. *Ver também* Neonatos.
  dosagem de antibióticos e, 584
  suplementos de fluoretos para, 716-717
Infarto do miocárdio
  β-bloqueadores para, 112
  prevenção, 420-421
Infecção de Vincent, microbiologia, 594
Infecção pelo vírus Epstein-Barr virus, oral, em pacientes imunossuprimidos, 647-648, 777-778
Infecção pelo vírus varicela-zóster, em pacientes com câncer, 777
Infecção(ões)
  anemia de células falciformes, 467
  articulação protética, taxa de risco absoluto para, para procedimento odontológico simples, 765q
  aspectos históricos, 571-572
  bacteriana
    em pacientes imunodeprimidos, 778-779
    terapia pós-radiação, 784
  controle de
    medidas de rotina para, 736. *Ver também* Antissépticos; Desinfetantes.
    objetivos, 736
  emergentes, 572
  focos, na teoria da doença, 572
  fúngica
    em pacientes imunodeprimidos, 776-777
    na radioterapia para o câncer, 784
    pós-radiação, 782
    tratamento de. *Ver* Agentes antifúngicos.
  mediastinal, patógenos orais causadores, 595
  metabolismo dos fármacos e, 39
  metastático
    prevenção, antibióticos em, 762-764
    taxa de risco absoluto para, para procedimentos odontológicos simples, 765q
  mucosa oral, imunossupressão e, 776-779
  nosocomial, 571
  oral
    antibióticos para, micro-organismos específicos que causam, 602t-603t
    em pacientes imunodeprimidos, 776-779
    pós-radiação, 782
    terapia pós-radiação, 784
  orofacial, 592-596
    cultura e teste de sensibilidade para, 581
    patógenos microbianos orais causadores, 592-595, 593t
    resistência microbiana em, 595-596
  periodontal, na quimioterapia do câncer, 778
  pulpar, na quimioterapia do câncer, 778
  suscetibilidade à, terapia com glicocorticoides e, 545
  viral
    agentes antivirais para, nomes, 647q-648q
    antibióticos para, 602t-603t
    em pacientes que abusam de fármacos/drogas, hepatite como, 801
    oral, em paciente imunossuprimido, 777-778
    transmissão, em hemofílicos, 499
Infecção(ões). *Ver também* Infecções orofaciais.
  antibióticos para, 602t-603t
  em pacientes imunodeprimidos, 776-779
  pós-radiação, 782
  transplante de células hematopoiéticas e, 780, 781t
Infecção(s) fúngica(s)
  oral, em pacientes imunodeprimidos, 776-777
  pós-radiação, 782, 784
  tratamento, 631-637, 632t, 647q-648q. *Ver também* Agentes antifúngicos.
Infecções bacterianas
  em pacientes imunodeprimidos, 778-779
  terapia pós-radiação, 784
Infecções dos espaços cervicais profundos, microbiologia, 595
Infecções mediastinais, patógenos orais causadores, 595
Infecções metastáticas
  prevenção, antibióticos em, 762-764
  taxa de risco absoluto para, para procedimentos odontológicos simples, 765q
Infecções nosocomiais, 571
Infecções orofaciais, 592-596. *Ver também* Infecção(ões) orofacial(is).
  abscesso periodontal como, 593-594
  actinomicose cervicofacial como, 595
  angina de Ludwig e, 595
  cultura e teste de sensibilidade para, 581
  espaço cervical profundo, 595
  fasciíte necrosante como, 595
  gengivite ulcerativa necrosante aguda como, 594
  mediastinal, 595
  osteomielite como, 594
  patógenos microbianos orais causadores, 592-595, 593t
    resistência microbiana na, 595-596
  patógenos pulpares e periapicais causadores, 593, 594q
  pericoronarite como, 594
  peri-implantite como, 594
Infecções pelo vírus sincicial respiratório, agente antiviral para, 639t
Infecções por herpes vírus
  fármacos para, 640-644
  oral
    em pacientes com câncer, 777
    em pacientes imunodeprimidos, 777
    fármacos para, 647-648
Infecções por herpesvírus, agentes antivirais para, 639t
Infecções pulpares, na quimioterapia do câncer, 778
Infiltração e bloqueio nervoso, dos anestésicos locais, 255
Inflamação
  ação de anestésicos locais e, 250
  causas, 318-324
  dor com
    analgésicos não opioides e fármacos anti-inflamatórios não esteroidais para, 318-352
    ativação do nociceptor e, 296-297
  fases, 318
  função homeostática do, 318
  mediadores plasmáticos, 319t, 323-324
    cininas como, 323
    óxido nítrico como, 324
    sistema complemento como, 323-324
  mediadores teciduais da
    histamina como, 318-319
    leucotrienos como, 322
    produtos linfocitários como, 322
    produtos lisossomais como, 322
    prostaglandinas como, 319-322
  mediadores, 318-323, 319t
  na asma, 502
Infliximabe, para artrite reumatoide, 346
Influências moleculares, na dor, 299
Influenza
  agentes antivirais para, 639t
    amantadina como, 638, 638f
    oseltamivir como, 638-640
    rimantadina como, 638, 638f
    zanamivir como, 638-640
  vacina para, 639t, 640
Infusão intraperitoneal, de fármacos, 25
Ingestão oral, de fármacos, 21-24, 21f
Inibição de Wedensky, por anestésicos locais, 246
Inibidor da via do fator tecidual, na regulação da coagulação, 484
Inibidor de fusão
  para infecção pelo HIV, 639t
  para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Inibidor de proteínas da apoptose (IAPs), 660, 660f
Inibidor do ativador de plasminogênio 1, na fibrinólise, 479, 479f, 490, 491f
Inibidor do ativador de plasminogênio 2, na fibrinólise, 479-480, 490, 491f
Inibidor talâmico dos gânglios da base, na doença de Parkinson, 229
Inibidores da α-glicosidase, para diabetes. *Ver* α-Glicosidase, inibidores da.
Inibidores da anidrase carbônica
  absorção, destino e eliminação, 430
  efeitos adversos, 430
  efeitos farmacológicos e usos, 430
  efeitos urinários e mecanismos de ação, 424t
  mecanismo de ação e usos terapêuticos, 213t
  para convulsões, 221
  usos terapêuticos, 430
Inibidores da aromatase
  nomes, 568q
  para câncer, 677t-684t, 690-691
  sítio da atividade, 691f
Inibidores da bomba de prótons
  comparação, 518t
  interações medicamentosas com, 517
  na Odontologia, 520-521
  nomes, 526q
  para doença da úlcera péptica, 516-517
Inibidores da ciclo-oxigenase-2 (COX-2)
  risco de toxicidade com, em idosos, 825
  seletivos, 337-339
    celecoxibe como, 337-338
    etoricoxibe como, 339
    lumiracoxibe como, 339
    parecoxibe como, 339
    rofecoxibe como, 338-339
    valdecoxibe como, 339
Inibidores da DNA polimerase do vírus da hepatite B, 645
Inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA)
  absorção, destino e eliminação dos, 438
  efeitos adversos, dose, 438
  efeitos farmacológicos, 438
  nomes, 448q-449q
  para diabetes, 555
  para hipertensão, 438, 439f
  para insuficiência cardíaca congestiva, 405
Inibidores da histona desacetilase, para câncer, 697t, 700
Inibidores da HMG CoA redutase
  fórmulas estruturais dos, 457f
  para hiperlipidemia, 456-457
  propriedades dos, 455t

Inibidores da MAO. *Ver* Inibidores da monaminoxidase (MAO).
Inibidores da monaminoxidase (MAO), 173
absorção, destino e eliminação, 173
anestésicos locais com, 255
características dos, 162, 171
efeitos adversos, 113t, 174t, 174
efeitos adversos, na Odontologia, 240
efeitos farmacológicos, 173
formas, 162
interações da meperidina com, 288
na neuroproteção na doença de Parkinson, 232
na Odontologia, 114, 179
para depressão, 162
tipo B, para doença de Parkinson, 236
usos terapêuticos, 114, 179
Inibidores da renina, para hipertensão, 439
Inibidores da tirosina quinase, para câncer, 696-698, 696f, 697t
Inibidores da transcrição reversa, para infecções pelo HIV, 645-646
abacavir como, 645
delavirdina como, 646
didanosina como, 645
efavirenz como, 646
entricitabina como, 645
estavudina como, 645
etravirina como, 646
lamivudina como, 646
nevirapina como, 646
trizivir como, 646
zalcitabina como, 646
zidovudina como, 645
Inibidores da transcriptase reversa, para infecções virais, 639t
Inibidores de protease
para infecções pelo HIV, 646-647
amprenavir como, 647
atazanavir como, 647
darunavir como, 647
fosaprenavir como, 647
indinavir como, 647
iopinavir como, 647
nelfinavir como, 647
ritonavir como, 647
saquinavir como, 646
tipranavir como, 647
para infecções virais, 639t
Inibidores de proteossomo, para câncer, 697t, 698
Inibidores iônicos, no tratamento do hipertireoidismo, 533
Inibidores seletivos da recaptura da serotonina (SSRIs), 176-177
absorção, destino e eliminação, 177
características dos, 171
desenvolvimento dos, 162
efeitos adversos, 174t
efeitos adversos, 177q
efeitos farmacológicos, 176
fórmulas estruturais dos, 177f
interações derivadas do ácido propriônico com, 333-334
interações medicamentosas com, 177
na Odontologia, 180
para doença de Parkinson, 233t
para síndromes de dor crônica, 376
usos terapêuticos, 179
vias serotonérgicas nos, 171t
Inibidores seletivos de aminas, 177
Injeção intra-arterial, absorção de fármacos e, 25
Injeção intravascular, dos anestésicos locais, 256
acidental, 257
Injeção parenteral, 24-25
Injeção(ões)
acidental, 257
intravascular, dos anestésicos locais, 256
parenteral, absorção de fármacos e, 24-25
Inositol 1,4,5-trifosfato
em eventos dependentes da proteína G, 87, 86f
sinalização com, ação dos sais de lítio e, 180, 181f
Inositolfosfoglicanas, 550
para diabetes, 555
Inotropos, para uso em emergências, 834t, 836-837
INR (taxa normalizada internacional), do tempo de protrombina, 490, 497-498, 498f
Inseticidas
organoclorados, 816-817
fórmula estrutural dos, 817f
organofosfato
absorção e metabolismo dos, 123
ação de fármacos bloqueadores neuromusculares e, 143
efeitos adversos, 123, 124q
fórmula estrutural, 816f
histórico, 121
toxicidade dos, 816-817
tratamento, 124
toxicidade dos, 816-817
Inseticidas à base de metilcarbamato
fórmula estrutural, 816f
toxicidade, 817
Inseticidas organoclorados
fórmula estrutural dos, 817f
toxicidade dos, 816-817
Inseticidas organofosfatados
absorção e metabolismo, 123
ação de fármacos bloqueadores neuromusculares e, 143
efeitos adversos, 123, 124q
tratamento dos, 124
fórmula estrutural, 816f
histórico, 121
toxicidade, 816-817
Inseticidas piretroides
fórmulas estruturais, 817f
toxicidade dos, 817
Insetos, picadas, anti-histamínicos para, 360
Insônia, 185
agonistas do receptor de melatonina para, 194-195
rebote, 194
terapia com benzodiazepínicos para, 194
Insuficiência cardíaca
congestiva. *Ver* Insuficiência cardíaca congestiva.
contração muscular cardíaca e, 402-403, 403f
fármacos utilizados para, 403-405, 404f, 404t
nomes, 412q-413q
mecanismos adaptativos, 402-403, 404f
retrógrada, 402
uso de diurético e, 429
Insuficiência cardíaca congestiva. *Ver também* Insuficiência cardíaca.
β-bloqueadores para, 112-113. *Ver também* Antagonistas do receptor adrenérgico, β.
catecolaminas para, 411
digoxina para, 410
fármacos utilizados para, nomes, 412q-413q
inibidores da anidrase carbônica para, 430
uso de diuréticos de alça e, 429
Insuficiência coronária aguda, 414
Insuficiência renal
ajuste de dosagem necessária para, 51t, 584
crônica, epoetina alfa para, 472-473
diuréticos de alça para, 429
Insuficiência suprarrenal aguda, terapia de reposição para, 543
Insulina
ações, 549, 550f
mediadores, 550
metabólicas, 551t
efeitos adversos, 552
efeitos dos glicocorticoides no, 541
endocitose e, 20
extensão tóxica da terapêutica, 55t
farmacocinética do, 549, 552
na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
para *diabetes mellitus*, 551-552
preparações, 551, 552t
receptor, interações com, 549-550
resistência à, periférica, 551
secreção, regulação, 549
vias de sinalização, 550, 550f
Integrons, na resistência aos antibióticos, 577
Interações cátion-π, nas interações fármaco-receptor, 5, 5f
Interações hidrofóbicas
na difusão simples, 17
nas interações fármaco-receptor, 5f, 6
Interações medicamentosas
com ácido acetilsalicílico, 330, 331t
com agonistas adrenérgicos, 98
com aminoglicosídeos, 621
com anestésicos locais, 255
com antibióticos macrolídeos, 612, 612t
com antidepressivos tricíclicos, 175
com anti-hipertensivos, 447-448
com anti-histamínicos H2, 364
com antimuscarínicos, 133
com antipsicóticos, 169t
com barbitúricos, 192t, 197-198
com benzodiazepínicos, 191-193
com cefalosporinas, 607
com clindamicina, 614
com digoxina, 411
com diuréticos, 431t
com erva-de-São-João, 178
com estreptograminas, 622
com fármacos antineoplásicos, 700-701
com fármacos bloqueadores adrenérgicos, 115
com fármacos bloqueadores neuromusculares, 143-144, 143t
com fluoroquinolonas, 619
com genes, 70
com inibidores da monoamino-oxidase, 173
na Odontologia, 179
com linezolida, 622
com lítio, 182
com metronidazol, 615
com opioides, 316
com paracetamol e álcool, 342
com penicilinas, 605
com vancomicina, 621
indução enzimática e, 38-39
ligação a proteínas plasmáticas e, 29
metabolismo de fármacos e, 38
na Odontologia
com fármacos bloqueadores adrenérgicos, 115
com levodopa, 239-240
com produtos herbários, 861t
no abuso de fármacos/drogas, 801
Interferona α
em processos inflamatórios, 322
para infecções virais, 639t
Interferona(s)
mecanismo de ação do, 644f
para câncer, 677t-684t, 695
para profilaxia/tratamento da hepatite viral, 644-645
usos terapêuticos, 670
Interleucina(s), 653
em processos inflamatórios, 322
Interleucina-1 (IL-1)
efeitos do, nas células imunológicas, 669t
em processos inflamatórios, 323
receptores, na terapia com citocina, 669
usos terapêuticos, 668-669
Interleucina-11 (IL-11)
como fator de crescimento hematopoiético, 474
para câncer, 695
Interleucina-2 (IL-2), para câncer, 695
Interleucina-3 (IL-3), como fator de crescimento hematopoiético, 473-474
Internet, 845
entidade única *vs.* combinação, 840-842
escrever, 839-854
erros em, 839
etapas na, 839, 840f
fontes de informação sobre fármacos para, 843
ligada a sistema de banco de dados, 843, 844f
paciente colaborador e, 846
Internet, informação sobre fármacos e drogas na, 67
Intestino
delgado, absorção de fármacos no, 21-22
no metabolismo de fármacos, 36-37
Intoxicação por ferro, 464, 812
tratamento quelador para, 813t
Intoxicação, opioide, aguda, 308

Intoxicação. *Ver também* Efeitos tóxicos; Toxicidade.
  arsênico, tratamento quelador para, 813t
  atropina, 126, 133
  cádmio, tratamento quelador para, 813t
  chumbo 811-812
  cianeto, 819, 819f
  cobre, tratamento quelador para, 813t
  cogumelos *Inocybe lateraria*, 120, 132
  cogumelos, 120, 132
  fármacos, 59
  ferro, 464, 812
    tratamento quelador para, 813t
  fluoreto, 720-721
  mercúrio, tratamento, 813
  metanol, 710
  prevenção e manejo, 808-809
  primeiros socorros para, 808q
  terapia para, 808-809
Inulina, volume de distribuição, 28t
Iodeto de potássio, como expectorante, 513
Iodeto, para hipertireoidismo, 533
Iodo radiativo, para hipertireoidismo, 532-533
Iodofóros
  características dos, 738
  como desinfetantes e antissépticos, 738
Íon de sódio, volume de distribuição, 28t
Íon, no plasma, na absorção de fármacos, 21-22
Iontoforese, administração de fármacos por, 26
Ipeca, xarope, como emético, 521
Ipratrópio, para asma, 508
Irinotecan, para câncer, 677t-684t
Isoetarina
  efeitos farmacológicos, 97
  relação estrutura-atividade, 93t
Isoflurano, 281-282
  ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 143t
  efeitos adversos, 56t
  fórmula estrutural, 277f
  propriedades do, 271t
    farmacológicas, 279t
    físicas, 277t
Isoflurofato, fórmula estrutural, 122f
Isometepteno, para enxaqueca, 374
Isoniazida, para tuberculose, 626
Isopentanol, 710
Isoprenalina. *Ver também* Catecolaminas.
  administração do aerossol, 24
  efeitos farmacológicos do, 97
  para asma, 507
  para uso em emergências, 834t
  relações estrutura-atividade do, 93t
Isopropanol
  aerossol, abuso, 799
  como desinfetante e antisséptico, 740
Isquemia cardíaca, prevenção, β-bloqueadores para, 112
Isradipino, para hipertensão, 439-440
Itraconazol
  fórmula estrutural, 634f
  mecanismo de ação e uso clínico do, 632t
  para candidíase em pacientes com câncer, 777
  para infecções fúngicas, 634-635
Ixabepilona, para câncer, 693

J

Jackson, Charles T., 263
Jornais, informação sobre fármacos em, 66-67
Junção neuromuscular, efeitos de fármacos bloqueadores neuromusculares na, 141

K

Kava, perfil farmacológico do, 858t-859t
Kefauver-Harris Amendments of 1962, 850
Kindling (*ver* nota de rodapé na pág. 211)
  de convulsões, 211
  na depressão, 161-162

L

Labetalol
  ações e usos terapêuticos, 114
  fórmula estrutural, 441f
  para hipertensão, 442
Lactação
  efeitos dos fármacos e, 50
  eliminação de fármacos no leite materno e, 41
  uso de anti-histamínicos H1 e, 361
Lactamase β
  a cefalosporinas, 606-607
  a penicilinas, 600
  inibidores, características, 601
  resistência microbiana, 576, 596-609
Lactamase (lactamase) β, inibidores, usos terapêuticos, 601
Lactulose, como laxante, 524
Lamifibana, para inibição plaquetária, 497
Lâmina do corno dorsal, concentrações de serotonina na, 368
Laminina, na adesão plaquetária, 478
Lamivudina
  para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 646
  para vírus da hepatite B, 645
Lamotrigina
  fórmula estrutural, 220f
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
  para convulsões, 221
  para mania, 182
  para nevralgia do trigêmeo, 380
  reação adversa à, 216t
Lansoprazol, como inibidor da bomba de prótons, 516-517
Lapatinibe, para câncer, 697t, 698
Laringoespasmo, fármacos bloqueadores neuromusculares em, 143
L-Asparaginase, para câncer, 677t-684t
Laxantes, 522-524
  nomes, 526q
  sítios de ação dos, 523f
Leflunomida, para artrite reumatoide, 346
Legislação, fármacos, 850-853. *Ver também* Leis para fármacos.
Leis (regulamentações) para fármacos, 845, 850-853
  de suplementos alimentares e de saúde, 856-857
  desenvolvimento de novos fármacos, 65, 211
  desenvolvimento histórico das, 850-852
  em categorias de fármacos e substâncias controladas, 839, 841t
  em substâncias controladas, 852-853
  na prescrição, 841t
Leis de Starling cardíaca, 402, 403f
Leis, fármacos. *Ver* Legislação para fármacos.
Leite de magnésia, para síndrome do intestino irritável, 527
Leite materno
  efeitos de fármacos e, 50
  eliminação de anti-histamínicos H_1 no, 361
  eliminação de fármacos no, 41
Lenalidomida, para câncer, 677t-684t, 694
Lepra, fármacos utilizados para, 627
Leptócitos, descrição, 462q
Lesão causada por amianto (asbesto), 807
Lesão tecidual
  na liberação de histamina, 354
  por anestésicos locais, 254
Lesões da mucosa oral, terapia antiviral para, 647-648
Letalidade, nos testes de fármacos em animais, 62-63, 63t
Letrozol
  fórmula estrutural, 690f
  para câncer, 677t-684t, 690-691
Leucoplasia pilosa oral, 647-648
  relacionada ao EBV, em pacientes imunodeprimidos, 777-778
Leucoplasia pilosa, relacionada ao Epstein-Barr, em pacientes imunossuprimidos, 647-648, 777-778
Leucoplasia, pilosa oral, 647-648
  relacionada ao EBV, em pacientes imunodeprimidos, 777-778
Leucotrieno(s)
  em processos inflamatórios, 322
  no metabolismo do ácido araquidônico, 320f, 322
Leucovorina
  fórmula estrutural, 471f
  para câncer, 677t-684t
  para deficiência de ácido fólico, 471
Leuprolida, para câncer, 677t-684t, 691
Levamisol
  como imunoestimulante, 664
  para câncer, 677t-684t
Levetiracetam
  fórmula estrutural, 220f
  mecanismo de ação e usos terapêuticos, 213t
  para convulsões, 222
  reações adversas ao, 216t
Levodopa
  fórmula estrutural, 234f
  função motora extrapiramidal e, 231
  para doença de Parkinson, 27, 234-235, 233t
    absorção, destino e eliminação, 235
    combinada com inibidores da descarboxilase, 232, 232f, 235
    efeitos adversos, 235
    efeitos adversos, 56t
    efeitos farmacológicos, 234-235
    na Odontologia, 239-240
    resposta diminuída, 234
  para doença de Wilson, 239
  para síndromes distônicas, 239
Levodopa-carbidopa, para doença de Parkinson, 232, 232f, 235
Levofloxacino, para diarreia do viajante, 525
Levonordefrina
  em tubetes de anestésicos locais, 101, 101t
  relação estrutura-atividade, 93t
Levorfanol, dose, duração, e administração, 310t
Levosimendana, para insuficiência cardíaca congestiva, 412
Levotiroxina sódica, 532
Lidocaína
  absorção, destino e eliminação, 395
  ações, 392t
  aplicação parenteral, preparações e posologia, 258
  aplicação superficial, preparações e posologia, 259
  atividade, correlações físico-químicas, 244t
  efeitos adversos, 395, 400t
  efeitos adversos, 56t
    utilidade, 56t
  efeitos farmacológicos, 395
  fórmula estrutural, 244f
  indicações para, 400t
  interações com, 255
  para anestesia dentária, 257
  para arritmias, 395
  para uso em emergências, 834t-836t, 836
  propriedades farmacocinéticas, 393t
  volume de distribuição, 28t
Ligação à membrana plasmática
  armazenamento de fármacos e, 29
  dosagem de antibióticos e, 584
  metabolismo dos fármacos e, 37-38
  na eliminação renal de fármacos, 40
  volume de distribuição e, 28
Ligação alostérica, 153-154
Ligação de fármacos, 29-30
  consequências, 7-8
  relações estrutura-atividade na, 6-7, 6f
  resposta do receptor à, 7
Ligação tecidual, de fármacos, 29-30
Ligações covalentes, nas interações fármaco-receptor, 5, 5f
Ligações covalentes, nas interações fármaco-receptor, 5, 5f
Ligações iônicas, nas interações fármaco-receptor, 5, 5f
Ligações químicas, nas interações fármaco-receptor, 5-6, 5f
Ligante(s)
  de receptores ligados a canais iônicos, 3, 3f, 86
    ação anestésica e, 265-266
    de receptores GABA A, ácido valproico e, 218
    nos neurônios nociceptivos, 296
  de receptores opioides, caracterização, 304t
  locais com ligações múltiplas, receptores com, 11

Ligantes de imunofilina, 667
Lincomicina, 613
Lincosamidas, 613-614. *Ver também* Clindamicina.
Lindane®, fórmula estrutural, 817f
Linezolida, 622
  dosagens recomendadas, 606t
  introdução, 588
Linfócitos, glicoproteínas da superfície celular dos, 653-656
Liotironina sódica, 532
Liotrix, 532
Lipídeos sanguíneos, efeitos do etanol nos, 705
Lipocortina, 297
Lipoproteína lipase, ação da heparina e, 492
Lipoproteína(a), 450
  características, 451t
Lipoproteína(s), 450
  classificação e características, 451t
  densidade alta, 450
    características, 451t
  densidade baixa, 450
    características, 451t
    endocitose e, 20
  densidade intermediária, 450
    características, 451t
  densidade muito baixa, 450
    características, 451t
  na aterosclerose, 452
  vias de transporte, 450, 451f
Lipossolubilidade, de fármacos
  absorção de fármacos e, 21
  dosagem de antibióticos e, 584
  entrada de fármacos no SNC e, 27
  potencia anestésica e, 264, 264f
  volume de distribuição e, 28
Lipossomas, para imunização salivar, 663
Lipoxigenase, no metabolismo do ácido araquidônico, 319, 320f
Líquido cerebroespinal, barreira para, distribuição de fármacos e, 27
Líquidos de limpeza, abuso, 799
Líquidos, efeitos tóxicos, 815-816
Lisinopril
  absorção, destino e eliminação, 438
  na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
Listerine®, 860
Lisurida
  fórmula estrutural, 234f
  para doença de Parkinson, 233t, 236
Lítio
  efeitos adversos, 56t
  para anemia aplásica, leucemias e trombocitopenia, 465
Livro Laranja, 842
Locus coeruleus (cerúleo), na ação antidepressiva, 171
Lomustina, para câncer, 677t-684t
Long, Crawford W., 262
Loperamida
  para diarreia do viajante, 525
  para diarreia, 525
  para síndrome do intestino irritável, 527
Lopinavir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Loracarbef, fórmula estrutural, 607f
Lorazepam
  absorção, metabolismo e eliminação e, 189, 190t
  abuso, 792
  atraso no efeito do, 45
  como antiemético, 522
  fórmula estrutural, 187t
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
  na insuficiência renal, necessidade de ajuste de dosagem na, 51t
  na Odontologia, 205
  para anestesia intravenosa, 287
  para ansiedade, dose e administração, 194t
  para convulsões, 219-220
  para depressão, 178
  para mania, 182
  para pré-medicação em anestesia, 290t
  para sedação oral, 757
  reações adversas ao, 216t
Losartan
  para hipertensão, 438-439, 439f
  para insuficiência cardíaca crônica, 405
Lotrafibana, para inibição plaquetária, 497
Lovastatina
  fórmula estrutural, 457f
  para hiperlipidemia, 456-457
Loxapina
  efeitos adversos, 168t
  efeitos autônomos, 167
  efeitos farmacológicos, 165
  estrutura, 164f
  relações estrutura-atividade, 164
Lp(a) hiperlipoproteinemia, características, 453t
LSD (dietilamida do ácido lisérgico)
  abuso, 789, 796-798
  fórmula estrutural, 797f
Lubrificantes, 523
Luciferase, 265
Lumiracoxibe, 339
  fórmula estrutural, 338f
Lúpus eritematoso sistêmico, profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos com, 769

M

Ma huang, 91
  para perda de peso e aumento da energia, 101
  proibição, 856
Magnésio
  plasma, terapia com digoxina e, 410-411
  reposição, para uso em emergências, 834t-836t, 836
Malária, agentes para, para artrite reumatoide, 345
Malation
  fórmula estrutural, 816f
  toxicidade, 816-817
Maleato de azatidina, fórmula estrutural e dosagens, 357t-358t
Maleato de dexclorfeniramina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Maleato de pirilamina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Malformações congênitas
  antibioticoterapia e, 586
  fenitoína e, 215
Mandíbula, osteonecrose, terapia com bisfosfonados e, 776, 776f
Mania
  fármacos para, 180-182
  induzida por antibiótico, 586
Manifestações neurológicas, na deficiência de vitamina B12, 468
Manitol
  absorção, destino e eliminação do, 430
  ação do, 15-16
  efeitos adversos, 430
  efeitos farmacológicos e usos terapêuticos, 430
  usos terapêuticos, 430
  volume de distribuição do, 28t
Manutenção, da anestesia, definição, 263
Maprotilina, 175
  efeitos adversos, 174t
  fórmula estrutural, 175f
Marijuana Tax Act of 1937, 789
Mastócito(s)
  histamina em, 318, 353
  mediadores inflamatórios liberados por, 323
Material perigoso, regulamentações relativas a, 809
Maxzide®, componentes do, 426t
Mecamilamina, fórmula estrutural, 137f
Mecanismo de Frank-Starling, 402, 403f
Mecanismos moleculares, da anestesia, 264-266
Meclizina
  como antiemético, 522
  fórmula estrutural e dosagens, 357t-358t
Meclofenamato, 336
  fórmula estrutural, 335f
  para condições inflamatórias, 336
  posologia, 340t
Mecloretamina
  fórmula estrutural, 685f
  para câncer, 677t-684t, 684
Mediadores teciduais, da inflamação, 318-323, 319t
Medicina alternativa
  benefícios para a saúde, 855
  diuréticos e, 432
  fontes de informação, 863t
  história, 857
  no histórico de saúde, 860
  normas e controle de qualidade para, 856-857
  nos Estados Unidos, 855
  odontologia e, 857-863
    fitoterapia para doenças orais, 860-863
    na avaliação de pacientes, 860
    nas modificações do tratamento, 860
  tipos de produtos utilizados na, 857
Medicina Complementar e Alternativa, 855
Medicina Complementar. *Ver também* Medicina Alternativa.
Medicina holística. *Ver* Medicina alternativa.
Medicina natural. *Ver* Medicina alternativa.
Medidores plasmáticos, da inflamação, 319t, 323-324
Medo
  da dor, 744
  de dentista, prevalência, 751, 752t
  definição, 751
  experiência do paciente, identificação, 752
  manejo do, 751-770
  manejo farmacológico do
    abordagens para, 753-754, 753f
    indicações para, 751-752
    seleção de pacientes para, 752-753, 752q
  planejamento do tratamento para, 752
Medula espinal
  ação de fármacos na, 149
  na ação anestésica, 268
Medula óssea
  como alvo tóxico, 807
  depressão, pelo cloranfenicol, 624
  hematopoiese e, 460
  no sistema imunológico, 651, 652f
  transplante de, para anemia falciforme, 467
Medula rostroventral (RVM)
  neurônios e serotonina na, 368
  SPA e, 367
Medula suprarrenal, tecido, enxerto, para doença de Parkinson, 238
Medula, ação dos fármacos antimuscarínicos na, 131
Mefenesina
  fórmula estrutural, 201f
  para relaxamento muscular, 201
    doses, 202t
Mefenitoína, mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Mefentermina, para uso em emergências, 837
Mefobarbital, 215
  fórmula estrutural, 196t
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Megestrol, para câncer, 677t-684t, 690
Meglitinidas, para diabetes, 553-554
  efeitos adversos, 554
  farmacocinética, 553
  interações medicamentosas com, 554
Meia-vida
  com administração de dose única, 42, 43f
  com doses repetidas, 43, 44f
  no modelo de multicompartimento, 43, 45f
  no momento da ação do fármaco, 41, 42f, 42t
  sensível ao contexto, 45, 45f
Melfalana, para câncer, 677t-684t, 685
Meloxicam
  atividade inibidora da COX, 325f
  para osteoartrite, 336
Memantina, para doença de Alzheimer e enxaqueca, 381
Membrana alveolar, absorção de fármacos e, 24
Membrana celular
  ação antibiótica e, 573, 574f, 574t
  passagem de fármacos pela, 26-27
Membrana plasmática
  ação anestésica e, 265-266
  estrutura, 17, 18f

Membrana(s)
  celular
    entrada de fármacos na, 26-27
    passagem de fármacos pela, 17-21
    receptores, 2
  plasmática
    ação anestésica e, 265-266
    estrutura, 17, 18f
  trofoblástica, transferência de fármacos e, 27-28
Membranas mucosas, aplicação de fármacos tópicos na, 26
Memória imunológica, 652
Menadiol (difosfato sódico de), fórmula estrutural, 494f
Meperidina
  abuso, 312
  dose, duração e administração, 310t
  efeitos adversos, 56t
  efeitos analgésicos, 311-312
  estrutura, 311f
  interações de produtos fitoterápicos com, 861t
  na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
  para anestesia intravenosa, 288, 288t
  para pré-medicação em anestesia, 290t
  para sedação intravenosa, 759
  reações de fase I na, 35t-36t
  volume de distribuição, 28t
Mepivacaína
  atividade, correlatos físico-químicos, 244t
  fórmula estrutural, 244f
  para anestesia dentária, 257
  preparações e dosagens, 258
Meprobamato
  fórmula estrutural, 201f
  para ansiedade, 185, 200
    dose e administração, 194t
  para relaxamento muscular, doses, 202t
Mercaptopurina
  fórmula estrutural, 686f
  na imunoterapia, 668
  para câncer, 677t-684t, 687
Mercúrio
  amálgama dentário, resistência microbiana e, 580-581
  como desinfetante, 740
  efeitos tóxicos, 809-810
    tratamento dos, 813, 813t
  na Odontologia, 810-811
  resistência microbiana ao, 580-581
Meropeném, 607q
  abuso, 796
  características do, 609
  fórmula estrutural, 797f
Mesencéfalo, 149
  anatomia do, fármacos que agem no, 149
  farmacologia do, 149
Mesilato de imatinib
  fórmula estrutural, 696f
  para câncer, 696-698, 697t
Mesna, para câncer, 677t-684t
Mesoridazina, efeitos adversos, 168t
Mestranol, fórmula estrutural, 559f
Metabolismo de fármacos, 31-39
  de fase I, 31, 35t-36t
    enzimas envolvidas na, 32f
  de fase II, enzimas envolvidas no, 32f, 37t
  dos anestésicos locais, 252
  efeitos tóxicos e, 806
  em idosos, 826-827
  entrada no fígado e, 37-38
  fatores que afetam, 37-39
  microssômico hepático, 31-34, 35t-36t
  na cavidade bucal, 725
  não hepático, 36-37
  não microssômico, 34
Metabolismo de proteína, efeitos dos glicocorticoides no, 541
Metabolismo do ácido araquidônico
  leucotrienos no, 320f, 322
  nos processos inflamatórios, 319-321, 320f
Metabolismo lipídico
  efeitos da etanol no, 705
  efeitos dos glicocorticoides no, 541-542
Metabolismo microssômico hepático, 31-34
Metabolismo, vias principais, 18f
Metabólitos análogos, na imunoterapia, 668
Metaciclina, 615. *Ver também* Tetraciclina(s).
Metacolina
  efeitos farmacológicos, 118-119
  estrutura, 118f
Metadona
  dose, duração e administração, 310t
  efeitos adversos, utilidade, 56t
  estrutura e efeitos analgésicos, 312
  fórmula estrutural, 312f
  para dor, 316
  para toxicidade opioide, 792-793
Metais
  pesados. *Ver* Metais pesados.
  tóxicos, 809-813
Metais pesados. *Ver também metais específicos, p. ex.*, Chumbo, Mercúrio.
  atividade antimicrobiana, 737t
  como desinfetantes, 740
  intoxicação com, tratamento do, 812-813
  nomes, 741q
  resistência microbiana aos, 580-581
Metandrostenolona, efeitos adversos, 56t
Metanfetamina(s)
  abuso, 794-795
    história, 789-790
    tendências recentes, 790
  relação estrutura-atividade, 93t
Metanol
  aerossol, abuso, 799
  toxicidade, 710
Metaproterenol
  efeitos farmacológicos do, 97
  para asma, 506
  para uso em emergências, 833
  relações estrutura-atividade do, 93t
Metaraminol, relações estrutura-atividade do, 93t
Metaxalona, para dor musculoesquelética, 378
Metenamina, como antisséptico urinário, 625
Metescopolamina, fórmula estrutural, 129t
Metformina
  fórmula estrutural, 552f
  para diabetes, 554. *Ver também* Biguanidas, para diabetes.
Metiamida, 362
  fórmula estrutural, 362f
Meticilina, 597-599, 598t-599t
  resistência de estafilococos à, 578
    resistência à vancomicina e, 579
Meticlotiazida, dados farmacocinéticos, 426t
Metil-4 1-fenil-1,2,3,6-tetra-hidropiridina, como neurotóxico, 806
Metilcelulose, como laxante, 524
Metilcobalamina, função, 468
Metildopa
  absorção, destino e eliminação, 443
  efeitos adversos, 113t, 443
  efeitos farmacológicos, 96, 443
  efeitos tóxicos, 104
  fórmula estrutural, 96f, 443f
  para hipertensão, 443-444
Metilergonovina, para profilaxia da enxaqueca, 375-376
Metilfenidato
  abuso, tedencias recentes no, 790
  fórmula estrutural, 794f
  para distúrbio de déficit de atenção e hiperatividade, 100-101
Metilmalonil coenzima A, na deficiência de vitamina B12, 468
Metilmercúrio, nos alimentos, 810
Metilmetacrilato
  efeitos tóxicos, 815-816
  fórmula estrutural, 815f
Metilprednisolona, como antiemético, 522
Metilsalicilato, fórmula estrutural, 325f
Metiltestosterona
  fórmula estrutural, 559f
  indicações para e dose, 560t
Metimazol
  fórmula estrutural, 533f
  para hipertireoidismo, 533
Metionina sintase, 468
Metirosina, para hipertensão, 446
Metisergida, para profilaxia da enxaqueca, 375-376
Metocarbamol, para dor musculoesquelética, 201, 378
Metoclopramida
  interações da digoxina com, 411
  interações induzidas por levodopa com, na Odontologia, 239-240
  para enxaqueca, 374-375
  para gastroparesia, 527
  para náusea e vômito, 522
Metoexital
  efeitos adversos, 56t
  para anestesia intravenosa, 284
  para sedação profunda e anestesia geral, 759
Metoprolol. *Ver também* Antagonistas do receptor adrenérgico, β.
  efeitos farmacológicos do, 110t
  fórmula estrutural, 111f, 441f
  para arritmias, 397
  para insuficiência cardíaca crônica, 405
  para uso em emergências, 836
Metotrexato
  fórmula estrutural, 686f
  interações medicamentosas com, 701
  na imunoterapia, 668
  para artrite reumatoide, 345-346
  para asma, 509
  para câncer, 677t-684t, 686
Metoxamina
  efeitos farmacológicos, 96
  para uso em emergências, 837
  relação estrutura-atividade, 93t
Metoxiflurano, 271t
Metozalona, dados farmacocinéticos, 426t
Metronidazol, 614-615
  absorção, destino e eliminação do, 615
  dosagens recomendadas do, 606t
  efeitos adversos, 615-615
  efeitos adversos, utilidade, 56t
  espectro antibacteriano do, 615
  fórmula estrutural, 614f
  interações medicamentosas com, 615
  mecanismo de ação do, 575, 615
  para diarreia por *C. difficile*, 588
  resistência bacteriana ao, 615
  risco de toxicidade com, em idosos, 825t
  usos terapêuticos, 615
    na Odontologia, 615
Metsuximida†
  como anticonvulsivante, 218
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Mexiletina
  ações, 392t
  fórmula estrutural, 403f
  para arritmias, 395-396
  propriedades farmacocinéticas do, 393t
Mezlocilina, 598t-599t, 599
  reações adversas à, 605
Miastenia gravis, 120
Micafungina
  fórmula estrutural, 636f
  mecanismo de ação e usos clínicos, 632t
  para infecções fúngicas, 635-636
"Mickey Finn" (ou "gotas nocauteadoras"), 198
Micofenolato, na imunoterapia, 668
Miconazol
  fórmula estrutural, 634f
  mecanismo de ação e usos clínicos do, 632t
  para candidíase em pacientes com câncer, 777
  para infecções fúngicas, 634
Micoses, 631
Micromedex®, 67
Micronização, dissolução de fármacos e, 22
Micro-organismos
  interações de antibiótico e hospedeiro com, 585-586
  na actinomicose cervicofacial, 595
  na angina de Ludwig, 595
  na endocardite infecciosa, 764
  na fasciíte necrosante, 595
  na gengivite ulcerativa necrosante aguda, 594
  na osteomielite oral, 594
  na pericoronarite, 594

na periimplantite, 594
nas infecções dos espaços cervicais profundos, 595
nas infecções orais, 592-595, 593t
antibióticos de escolha para, 602t-603t
nas infecções orofaciais, resistência aos antibióticos, 595-596
periodontal, 593-594
pulpar/periapical, 593, 594q
relacionada a placa, 724
resistência aos antibióticos dos, 575-578, 575t. *Ver também* Antibióticos, resistência microbiana à.
resistente à lincosamida, 614
resistente ao metronidazol, 615
suscetibilidade antibiótica dos
a aminoglicosídeos, 621
a antibióticos macrolídeos, 609-611, 611q
a cefalosporinas, 608t
a estreptograminas, 621
a fluoroquinolonas, 618, 619q
a lincosamidas, 613-614
a sulfonamidas e trimetoprima, 622-624
a vancomicina, 621
ao metronidazol, 615
virulência, fatores que afetam, 586
Midazolam
absorção, metabolismo e eliminação do, 190t
fórmula estrutural, 186f
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
metabolismo, 190f
para anestesia intravenosa, 287
para ansiedade, dose e administração, 194t
para convulsões, 219-220
devido aos anestésicos locais, 254
no consultório odontológico, 223-224
para pré-medicação em anestesia, 204-205, 290t
para relaxamento muscular, 203
para sedação intravenosa, 758
para sedação oral, 757
para sedação profunda, com fentanil, 759
para uso em emergências, 834
reações adversas ao, 216t
sedação com, reversão, flumazenil para, 193, 193f
Mídia eletrônica, informações sobre fármacos na, 67
Midodrina, efeito farmacológico, 96
Midríase
agonistas adrenérgicos para, 100
uso de atropina e escopolamina para, 131
Midrina, para enxaqueca, 374
Mifepristona
como antagonista do receptor de progesterona, 566
fórmula estrutural, 567f
Miglitol, para diabetes, 555
Milrinona
para insuficiência cardíaca congestiva, 411-412
para uso em emergências, 834t, 837
Mineralocorticoides, 540
Minociclina, 615. *Ver também* Tetraciclina(s).
reações adversas à, 616-617
Minoxidil
efeitos adversos, 56t
fórmula estrutural, 444f
para hipertensão, 436, 445
Miopatia, terapia com glicocorticoides e, 544
Mioticos, para tratamento do glaucoma, 124, 125t
Mirex®
fórmula estrutural, 817f
toxicidade, 817
Mirtazapina, 162, 175
como adjuvante do sono, 376-377
efeitos adversos, 174t
fórmula estrutural, 175f
Mirtilo, perfil farmacológico do, 858t-859t
Misoprostol, para doença da úlcera péptica, 520
Mistura eutética de anestésicos locais, para dor neuropática orofacial, 383
Mitocôndria, ação anestésica e, 266
Mitomicina, para câncer, 677t-684t, 690
Mitotano, para câncer, 677t-684t, 690
Mitoxantrona, para câncer, 677t-684t, 689
Mivacúrio, propriedades farmacológicas do, 141t
Mixedema, 532
Modafinila, extensão tóxica do efeito terapêutico do, 55t
Modelo alostérico da ação de fármacos, 10, 15
Modelo do multiestado, da ação do fármaco, 12-13
Modificadores da resposta biológica, para câncer, 677t-684t, 695-696
Modificadores de leucotrienos, para profilaxia da asma, 508
Moduladores seletivos do receptor de estrógeno (SERMs), 565-566, 567t
Moduretic®, componentes, 426t
Molindona
efeitos adversos, 168t
efeitos autônomos, 167
efeitos farmacológicos, 165
estrutura, 164f
relações estrutura-atividade, 163-164
Monoaminas
como transmissores do sistema nervoso central, 153, 153t
na depressão, 162
Monoamino-oxidase (MAO)
inativação de fármacos e, 23-24
no metabolimo da catecolamina, 98-99
norepinefrina e, 85
Monobactâmicos, 607q
características dos, 609
Monócito/macrófago, efeitos da interleucina-1 em, 669t
Monofluorofosfato de sódio
em dentifrícios fluoretados, 719, 720t
fórmula estrutural, 719f
Monóxido de carbono
efeitos tóxicos, 813-814, 814f
interações com a hemoglobina, 806-807
Montelucaste, para asma, 508
Morfina
absorção, destino e eliminação, 309-315
abuso, história, 789
analgesia produzida pela, 307
dependência, 308
dose, duração e administração, 310t
efeitos adversos, 56t
efeitos farmacológicos da
central, 306-307
periférico, 307-308
fórmula estrutural, 306, 305f
intoxicação aguda com, 308
locais e mecanismos de ação, 305
para anestesia intravenosa, 287-288, 288t
para pré-medicação em anestesia, 290t
para sedação intravenosa, 759
para uso em emergências, 834t, 837
tolerância, 308
usos terapêuticos, 315
Moricizina
ações, 392t
fórmula estrutural, 396f
para arritmias, 397
propriedades farmacocinéticas, 393t
Mortalidade
hipertensão e, 436, 436f
pelo abuso de cocaína, 796
por parada respiratória, fármacos bloqueadores neuromusculares e, 143
sedação/anestesia e, 754
Morton, William T.G., 262-263
Mosby 's Dental Drugs Reference, 67
Mosby 's Drugs Reference for Health Professions, 66
Movimento de fármacos, 19
Movimentos involuntários anormais, na doença de Parkinson, levodopa e, 234
Mucolíticos, 513
nomes, 513q-514q
Mucosa
área de superfície, absorção de fármacos e, 22
gástrica, células semelhantes a enterocromafins na, 353-354
infecções, em pacientes imunodeprimidos, 776-779
lesão, por quimioterapia do câncer, 772
nasal, absorção de fármacos por, 26
oral, absorção de fármacos por, 24
retal, absorção de fármacos por, 24
Mucosite oral. *Ver também* Mucosite, oral.
Mucosite, oral
induzida por radiação, 782
aparência clínica, 782
epidemiologia, 782
manejo, 782
morbidade, 782
patogênese, 782
intervenções terapêuticas para, 775
manutenção da higiene oral para, 775
na quimioterapia do câncer, 772-775
apresentação clínica, 773-774, 773f
controle da dor na, 774-775
epidemiologia, 772
manejo, 774, 774t
morbidade por, 773
patogênese, 773-774
no transplante de células hematopoiéticas para câncer, 780
Mulheres, armazenamento de ferro nas, 462
Múltiplas medicações, em idosos, reações adversas e, 825
Mupirocina, tópica, 625
Muromonabe-CD3, nomes comerciais e indicações para, 665t
Muscarina
efeitos farmacológicos, periféricos, 119-120
estrutura, 118f
intoxicação com, 120
Musculatura lisa brônquica
efeitos da isoprenalina na, 97
efeitos de fármacos colinérgicos na, 120
Músculo esquelético
alcoolismo e, 708, 708t
efeitos do anestésico inalatório no, 272-273
necrose focal no, por anestésicos locais, 254
Músculo liso
brônquico
efeitos de fármacos colinérgicos no, 120
efeitos do disoprenalina no, 97
efeitos dos opioides no, 307-308
gastrintestinal, efeitos de fármacos colinérgicos no, 120
não vascular
efeitos da histamina no, 356
efeitos de catecolaminas endógenas no, 94-95
vascular
efeitos de fármacos colinérgicos no, 119-120
relaxamento do, por nitrovasodilatadores, 416
vias aéreas, efeitos dos β-bloqueadores no, 111, 114
Músculo liso das vias aéreas, efeitos de β-bloqueadores no, 111, 114
Músculo liso vascular
efeitos de fármacos colinérgicos no, 119-120
relaxamento do, por nitrovasodilatadores, 416
Músculo(s)
esquelético
alcoolismo e, 708, 708t
efeitos do anestésico inalatório no, 272-273
necrose focal no, por anestésicos locais, 254
fármacos que se ligam ao, 29-30
liso. *Ver* Músculo liso.
Mutações genéticas, na carcinogênese, 58
Mycobacterium tuberculosis, infecção pelo, 626-627

N

N -metil-D-aspartato. *Ver* Receptor(es) de *N*-Metil-D-aspartato (NMDA).
N/OFQ, 303
ativado por protease, 481
ligado a antígeno distribuído não clonalmente, na imunidade específica, 653
nicotínico, 3, 3f, 82, 85, 296. *Ver também* Receptor(es) nicotínico(s).

opioide, 303-304. *Ver também* Receptor(es) opioide(s).
μ, 304
caracterização do, 304t
δ, caracterização do, 304t
caracterização do, 304t
ligado à proteína G, 303
°, caracterização do, 304t
para adesão plaquetária, 478
para hormônio esteroide sexuais, estrutura, 562
para neurônios nociceptivos, 296
pregnano X, 38
purinérgico, 87, 88f
semelhante ao receptor opioide (ORL-1), 303
serotonina. *Ver também* Serotonina, receptores de.
dor e, 369-371
subtipos, medicações antienxaqueca e, 370t
serotoninérgica, dor e, 296
Na+, K+-ATPase, na contratilidade cardíaca, 406, 407f
Nabumetona
fórmula estrutural, 335f
para condições inflamatórias, 336
N-Acetil-benzoquinoneimina, fórmula estrutural, 341f
Nadolol. *Ver também* Antagonistas adrenérgicos do receptor, β.
efeitos adversos, 56t
efeitos farmacológicos do, 110t
fórmula estrutural, 111f, 441f
para doença de Parkinson, 238
NADPH-citocromo P-442 redutase, 31
Nafcilina, 597-599, 598t-599t
Naftaleno, reações de fase I no, 35t-36t
Naftifina, para infecções fúngicas, 637
Nalbufina
dose, duração e administração, 310t
efeitos farmacológicos, 315
para anestesia intravenosa, 288t, 289
para sedação intravenosa, 759
Nalmefeno, efeitos farmacológicos, 313
Naloxona
efeitos farmacológicos, 313
fórmula estrutural, 314f
para intoxicação opioide aguda, 308
para reversão de analgésicos opioides, 760
para toxicidade opioide, 792
para uso em emergências, 837
usos, 313
N-Alquilbarbiturato, 196t
Naltrexona
efeitos farmacológicos, 313
usos, 313
Não responsividade, definição, 263
Naproxeno
atividade inibidora da COX, 325f
características do, 332-333
fórmula estrutural, 332f
para dor orofacial crônica, 747
para dor, dosagem do, 340t
posologia, 340t
Naratriptana
formas de dosagem e $T_{máx}$ do, 373t
para enxaqueca, 373-374
Narcolepsia, agonistas adrenérgicos para, 100-101
Narcotic Drugs Import and Export Act (1922), 789
NAT2, polimorfismos genéticos na, 72
Nateglinida, para diabetes, 553. *Ver também* Meglitinidas, para diabetes.
National Center for Complementary and Alternative Medicina (NCCAM), 840, 857
National Colesterol Education Program, diretrizes do, para tratamento da hiperlipidemia, 454
National Committee for Clinical Laboratory Standards, pontos de corte MIC, 581
National Formulary (NF), 65-66
National Formulary of Unofficial Preparations, 850
Natriuréticos, 423. *Ver também* Diuréticos.
Náusea e vômito. *Ver também* Antieméticos.
administração de digoxina e, 409
anti-histamínicos para, 360-361
induzido por morfina, 307
induzidos pela quimioterapia do câncer, 522, 779-780
dronabinol para, 799
Necrose de tecidos moles, terapia pós-radiação, 784-785
Necrose tecidual, terapia pós-radiação, 784-785
Necrose, focal, no músculo esquelético, por anestésicos locais, 254
Nedocromila, para profilaxia da asma, 509
Nefazodona, 175
efeitos adversos, 174t
fórmula estrutural, 175f
para cefaleia, 376
Néfron, locais de ação do diurético ao longo do, 423, 424f
Nefropatia, associada ao analgésico, 329
Nefrotoxicidade, 808
dos aminoglicosídeos, 621
Nelarabina, para câncer, 677t-684t
Nelfinavir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Neoendorfinas, 302-303
Neomicina
interações da digoxina com, 411
tópica, 625
Neonatos. *Ver também* Infantes.
dosagem do antibiótico e, 584
efeitos dos fármacos e, 49
Neostigmina
fórmula estrutural, 121f-122f
para íleo paralítico, 126
Nervo facial, transmissão da dor e, 295
Nervo glossofaríngeo, transmissão da dor e, 295
Nervo trigêmeo, na transmissão da dor, 295
Nervo vago
na transmissão da dor, 295
Nervo(s)
colinérgico, 82, 83f
neurotransmissão no, 85
craniana, transmissão da dor na região orofacial e, 295
facial, na transmissão da dor, 295
glossofaríngeo, na transmissão da dor, 295
lesão do, por anestésicos locais, 254
organização do, ação de anestésicos locais e, 250
periférico
mecanismos de controle analgésico do, 297
trigêmeo, na transmissão da dor, 295
vago
geradores de pulso, para prevenção de convulsões, 223
na transmissão da dor, 295
Nervos colinérgicos, 82, 83f
neurotransmissão nos, 84-86
Nervos cranianos, transmissão da dor na região orofacial e, 295
Nesiritida, para insuficiência cardíaca congestiva, 411
Netilmicina. *Ver também* Aminoglicosídeos.
desenvolvimento, 619
Neuroleptanalgesia, para sedação profunda, 759
Neuroma, corticosteroides para, 378
Neurônio(s). *Ver também* Neurotransmissão; Neurotransmissor(s).
características estruturais dos, 150-151
comunicação análoga entre, no sistema nervoso central, 150
comunicação digital entre, no sistema nervoso central, 150
contendo encefalina, 303
contendo endomorfina, 303
do sistema nervoso parassimpático, 78-79, 80f
do sistema nervoso simpático e parassimpático, 78, 80f
nociceptiva, 298
serotonina, 368
suscetibilidade dos, aos anestésicos locais, 249
tipos, na percepção da dor, 296
Neurônios protetores, na percepção da dor, 296
Neuropatia
anticonvulsivantes para, 223
orofacial, agentes tópicos para, 381-383
periférica, intoxicação por organofosfato e, 124
Neuropeptídeos
função dos, no sistema nervoso central, 155
liberação sináptica, na percepção da dor, 296
Neurosteroides, para convulsões, 221
Neurotransmissão
adrenérgica, 82-84
colinérgica, 85
Neurotransmissão adrenérgica, 82-84
biossíntese de neurotransmissores, 85f
fármacos que afetam, para hipertensão, 442-443
liberação de catecolamina e síntese, 82, 85f
receptores adrenérgicos, 82-84
Neurotransmissor(s), 80-82
adrenérgico, biossíntese, 85f
coliberação, transmissão peptídica e, 87, 88f
degradação enzimática, 156
difusão, 156
efeitos dos, término dos, 156
junções adrenérgicas e colinérgicas, 82
liberação, 155
inibição, na analgesia opioide, 306
mecanismo, 82
receptores de serotonina e, 370
na esquizofrenia, 163
na sinalização nociceptiva, 298
no comportamento psicótico, 160-161
no sistema nervoso autônomo, 80-82
no sistema nervoso central, 153-155, 153t
recaptura dos, 156
Neutrófilos
com potencial inflamatório, 322q
efeitos da interleucina-1 na, 669t
produtos lisossomais, em processos inflamatórios, 322
Nevirapina
fórmula estrutural, 646f
para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 646
Nevralgia
traumática, critérios diagnósticos para, 380q
trigeminal, 379
agentes tópicos para, 381-383
critérios diagnósticos para, 380q
Niacina (ácido nicotínico), para hiperlipidemia, 455-456
Nicardipino, para hipertensão, 439-440
Nicotina, 117
como droga estimuladora ganglionar, 135-137
estrutura química, 137f
inibidores de tabagismo, 136, 136t
Nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato (NADPH), 31
Nifedipino
efeitos cardiovasculares, 419, 420t
fórmula estrutural, 419f
para hipertensão, 439-440
Nilotinibe, para câncer, 697t, 698
Nilutamida
como bloqueador do receptor androgênio, 565
para câncer, 677t-684t, 691
Nimodipino
efeitos cardiovasculares, 420t
para hipertensão, 439-440
Nisoldipino, para hipertensão, 439-440
Nistatina, 633
fórmula estrutural, 632f
mecanismo de ação e uso clínico, 632t
para candidíase em pacientes com câncer, 777
Nitratos/nitritos
absorção, destino e eliminação, 416
efeitos adversos, 417
efeitos farmacológicos, 416
fórmula estrutural, 417f
mecanismo de ação, 418f
nomes, 421q
para angina, 414, 416-417
sítios de ação, 415f
para insuficiência cardíaca congestiva, 405
preparações de ação prolongada, 416
química do, 416

Nitrazepam, 220
  para convulsões, 220
Nitrendipino, para hipertensão, 439-440
Nitrito de amila
  abuso, 799
  fórmula estrutural, 417f
  para angina, 416. *Ver também* Nitratos/nitritos.
Nitrito,de isobutila abuso, 799
Nitritos, orgânicos, abuso, 799
Nitrocompostos fenólicos, toxicidade, 818
Nitrofurantoína, como antisséptico urinário, 625
Nitrogênio mostarda, para câncer, 677t-684t
Nitroglicerina. *Ver também* Nitratos/nitritos.
  adesivo transdérmico, 416
  fórmula estrutural, 417f
  para angina, 416
  para hipertensão, 444-445
  para insuficiência cardíaca congestiva, 412
  para uso em emergência, 832t, 833, 834t, 837
  preparação transmucosa, 416
Nitroprussiato
  fórmula estrutural, 444f
  para hipertensão, 444-445
  para insuficiência cardíaca congestiva, 412
  para uso em emergência, 834t
Nitroprussiato de sódio
  fórmula estrutural, 444f
  para hipertensão, 444-445
  para uso em emergências, 837
Nitrosoureias, para câncer, 677t-684t, 685
Nitrovasodilatadores, 416
  para angina. *Ver também* Nitratos/nitritos.
Nizatidina
  fórmula estrutural, 362f
  outros anti-histamínicos H2 *vs.*, 518t
  para doença da úlcera péptica, 518
Nociceptor(es)
  Aδ
    bloqueio do, 297
    fisiologia do, 294, 295f
  C
    bloqueio do, 297
    fisiologia do, 294, 295f
Nocistatina, 303-304
Norepinefrina, 80-82. *Ver também* Catecolaminas.
  ação antidepressiva e, 162, 170-171
  adenosina trifosfato e, coliberação, 87, 88f
  biotransformação e eliminação, 98, 98f
  como transmissor do sistema nervoso central, 153, 153t
  em anestésicos locais, necrose tecidual por, 254
  endógena
    administração, efeitos, 92-95, 94f
    efeitos cardíacos, 94
  fórmula estrutural, 92f
  liberação, 82
    mecanismo, 82, 84f
  ligação, a receptores adrenérgicos β2, 6-7, 6f
  para uso em emergências, 834t, 836-837
  reações metabólicas de fase II no, 37t
  recaptura, bloqueio, 160t
    por antidepressivos, 170
  relação estrutura-atividade, 93t
  síntese, 82, 84f-85f
Noretindrona
  fórmula estrutural, 561f
  indicações e dose, 561t
Norfloxacino, para diarreia do viajante, 525
Norgestimato, fórmula estrutural, 561f
Norgestrel
  fórmula estrutural, 561f
  indicações e dose, 561t
Nortriptilina, 172
  efeitos adversos, 174t
Noscapina, para supressão da tosse, 512
Notice of Claimed Investigational Exemption for a New Drugs, 64
Núcleo caudado, na percepção da dor, 295-296, 298
Núcleo da rafe dorsal, concentrações de serotonina no, 368
Núcleo magno da rafe (NRM), serotonina no, 368
Núcleo magno da rafe, SPA e, 367
Núcleo, do encéfalo e tronco encefálico, na ação anestésica, 267, 267f
Nutracêuticos, 857
Nutrição
  anemia por deficiência de ferro e, 461-464
  distúrbios na
    na quimioterapia do câncer, 779-780
    pós-radiação, 785

O

O-benzil-*p*-clorofenol, com o-fenilfenol como desinfetante, 739-740
Obesidade centrípeta, 541-542
Occupational Safety and Health Administration, regulações da
  em materiais perigosos, 809
  para exposição ao mercúrio, 810-811
Ocitocina, 529
Odontalgia, atípica
  critérios diagnósticos para, 380q
  tratamento, 381
Odontologia
  abuso de fármacos/drogas e, 799-801
  ácido acetilsalicílico e outros AINEs na, 339
  agonistas adrenérgicos na, 101-102, 101t
  analgésicos na
    não opioides, 340t
    orais, 343t, 344
  anestesia na, história, 262-263
  antibióticos na
    macrolídeos, 612
    para micro-organismos específicos, 602t-603t
    uso excessivo, 572-573
  anticoagulantes na, 490-495, 497-499
  antidepressivos na, 180
  antieméticos na, 517t
  anti-hipertensivos na, 447-448
  anti-histamínicos H_1 na, 361-362
  antissépticos e desinfetantes na, 740
  cefalosporinas na, 607
  cessação do tabagismo na, 136-137
  clindamicina na, 614
  convulsões na, manejo, 223-224
  cuidados de saúde integrados e, 857-863
    avaliação do paciente em, 860
    fitoterapia para doença oral e, 860-863
    modificações do tratamento dentário e, 860
  dor na
    analgésicos para
      não opioides, 340t
      opioides, 316
      orais, 329, 343t
      paracetamol, 341
    manejo, 300
    prevenção, 299-300
  emergências médicas relevantes na, 831, 831q
  emergências na
    fármacos para, 830-838
    fatores que influenciam, 830
    preparação para, 830-831, 831q
  fármacos ansiolíticos e sedativos na, interações medicamentosas com, 192t
  fármacos ansiolíticos na, 204-206, 206q
  fármacos antianêmicos na, 475-476
  fármacos antianginosos na, 420-421
  fármacos antiarrítmicos na, 401
  fármacos antimuscarínicos na, 133-134, 133t
  fármacos antipsicóticos na, 170
  fármacos bloqueadores ganglionares na, 139
  fármacos bloqueadores neuromusculares na, 144
  fármacos usados em
    fontes de informação na, 67
    interações, com produtos fitoterápicos, 861t
    para emergências, 830-838
    por pacientes idosos, 822, 827-828
  hormônios sexuais esteroidais na, 566
  implicações da farmacogenética e farmacogenômica para, 74
  mercúrio na, 810-811
  opioides na, 316
  pacientes asmáticos, 511-512
  pacientes diabéticos na, 555-556
  para pacientes cardíacos, 412
  penicilinas na, 601
  relaxantes musculares de ação central na, 206, 207q
  sedativos-hipnóticos na, 204, 206q
  segurança ocupacional na, 809
  terapia anticonvulsivante na, 223-224
  terapia antineoplásica e, 701
  terapia com glicocorticoides na, 546
  tetraciclinas na, 616
  tratamento da doença da úlcera péptica na, 520-521
  uso de anestésicos locais na, 256-258
  uso de lítio na, 182
  valor INR do tempo de protrombina na, 497-498, 498f
O-fenilfenol, com o-benzil-*p*-clorofenol como desinfetante, 739-740
Ofloxacino, para diarreia do viajante, 525
Olanzapina
  efeitos adversos, 168t
  efeitos antipsicóticos, 165
  efeitos autônomos, 167
  estrutura, 164f
  metabolismo, 169t
  para mania, 182
  potência relativa da afinidade do antagonista do receptor na, 163t
  relação estrutura-atividade, 164
Óleo de rícino, como laxante, 523
Óleo mineral, como laxante, 523
Óleos de peixe, para hiperlipidemia, 458
Óleos essenciais, herbários, 860
Olho(s). *Ver também* Efeitos oculares.
  avermelhado, decongestionantes para, 99
  efeitos de fármacos antimuscarínicos no, 130-131
  efeitos de fármacos bloqueadores ganglionares, 138
  efeitos de fármacos colinérgicos no, 119
  efeitos de óxido nitroso no, 278
  efeitos dos β-bloqueadores no, 112
  terapia com glicocorticoides e, 545
Oligodendroglia, 151
Omalizumabe, para asma, 509-510
Omeprazol, como inibidores da bomba de prótons, 516-517
Oncogenes, na carcinogênese química, 58
Ondansetrona, como antiemético, 522
Ópio, como drogas de abuso, história, 789
Opioide(s)
  ações, no SNC, 148t
  interações de produtos fitoterápicos com, 861t
  locais e mecanismos de ação, 148t
  na Odontologia, 316
  para anestesia intravenosa, 287-289, 288t
  para diarreia, 525
  para pré-medicação em anestesia, 290-291, 290t
  para sedação intravenosa, 758-759
  para sedação oral, 758
  para sedação profunda, com benzodiazepínicos, 759-760
Oprelvecina
  para câncer, 677t-684t, 695
  usos terapêuticos, 474
Orfanina FQ, 303
Orfenadrina, fórmula estrutural, 201f
Organização Mundial de Saúde, regulamentações, para exposição ocupacional ao mercúrio, 810-811
Organização sináptica, do sistema nervoso central, 151-153
Organogel de lecitina, para agentes tópicos, 381
Orosomucoide, 29
Orphan Drug laws, 65, 851
Oseltamivir, para influenza, 638-640, 639t
Osso
  armazenamento de fármacos no, 30
  processos fisiológicos normais do, 536f
Osteoartrite, meloxicam para, 336

Osteomalácia, fenitoína e, 215
Osteomielite oral, patógenos causadores, 594
Osteonecrose
  da mandíbula, terapia com bisfosfonado e, 776, 776f
  pós-radiação, 785
  terapia com glicocorticoides e, 545
Osteoporose
  deficiência de estrógeno e, 566
  pós-menopausa, prevenção, estrógenos para, 562, 564t
  terapia com glicocorticoides e, 545
Osteorradionecrose, 785
Osteossarcoma, suprimento em água fluoretada e, 714-715
Ototoxicidade
  dos aminoglicosídeos, 621
  dos diuréticos de alça, 429-430
  dos macrolídeos, 612
Ouro, compostos de
  ações imunossupressoras, 668
  para artrite reumatoide, 345
Ouvido, toxicidade de fármacos para. *Ver* Ototoxicidade.
Oxacilina, 597-599, 598t-599t
Oxaliplatina, para câncer, 677t-684t, 692
Oxandrolona
  fórmula estrutural, 559f
  indicações e dose, 560t
Oxaprozina
  características, 333
  fórmula estrutural, 332f
Oxazepam
  absorção, metabolismo e eliminação, 189, 190t
  abuso, 793
  fórmula estrutural, 187t
  na Odontologia, 205
  para ansiedade, dose e administração, 194t
Oxazolidinedionas, mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Oxazolidinonas, 622
Oxcarbazepina
  fórmula estrutural, 214f
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
  para nevralgia do trigêmeo, 380
  reações adversas à, 216t
Oxibarbitúricos, 196, 196t
Oxicanas
  fórmulas estruturais, 335f
  para condições inflamatórias, 336
Oxicodona
  abuso, tendências recentes, 790
  dose, duração e administração, 310t
  em combinações analgésicas, 344
  estrutura e efeitos, 311
Oxiconazol, para infecções fúngicas, 635
Oxidação
  microssomal
    inibição competitiva, 38
    no metabolismo de fármacos, 31-33, 34f, 35t-36t
    substâncias intermediárias na, toxicidade, 39
  não microssomal
    de fármacos, 35t-36t
    no metabolismo de fármacos, 34
  polimorfismos genéticos na, 72-73
Óxido de etileno, toxicidade do, 818
Óxido de naftaleno, reações metabólicas de fase II no, 37t
Óxido nítrico, 5
  como transmissor do sistema nervoso central, 153t, 155
  em processos inflamatórios, 324
  nitrovasodilatadores e, 416
Óxido nitroso, 276-279
  abuso, 799
  descoberta do, e experimentos com, 262
  efeitos adversos, 273-275, 278
  eliminação do, 278
  exposição ao, 273-275
    redução do, 274q
  para sedação por inalação, 755-756
    aplicação clínica do, 756
    desvantagens do, 755-756
    vantagens do, 755
  propriedades dos, 271t, 277f, 277t
    anestésicas, 276-278
    farmacológicas, 279t
    física e química do, 276
  usos terapêuticos, 278-279
  vitamina B12 e, 470
Óxidos de nitrogênio, efeitos tóxicos dos, 814-815
Oxigênio
  concentração inspirada, com sistemas de liberação diferentes, 833q
  demanda miocárdica para, angina pectoris e, 414, 415f
  na administração de sedação por inalação, 755-756
  para uso em emergência, 832, 832t
Oxigenoterapia hiperbárica, para osteorradionecrose, 785
Oximetazolina
  efeitos farmacológicos, 97
  para descongestão nasal, 513
Oximorfona, dose, duração e administração, 310t
Oxipurinol, para gota, 347-348
Oxitetraciclina, 615. *Ver também* Tetraciclina(s).
Ozônio, efeitos tóxicos, 814

P

Paciente colaborador/não colaborador
  efeitos dos fármacos e, 54
  em idosos, erros em medicações e, 825
  prescrições e, 846
Pacientes idosos
  alterações farmacológicas associadas a, 826-827
  alterações fisiológicas em, 822-823, 823f
  biodisponibilidade de fármacos em, 823, 824t
  cálculo de dosagem para, 848
  colaboração, erros de medicação e, 825
  condições dolorosas em, 294
  efeitos dos fármacos e, 49-50
  emergências médicas e, 830
  estado de doenças múltiplas em, 823-824, 824t
  farmacologia para, 822-828
  fatores psicossociais em, efeitos adversos de fármacos e, 825-826
  posologia de antibióticos e, 584
  reações alérgicas induzidas por penicilina em, 604
  reações paradoxais de benzodiazepínicos em, 191
  uso de fármacos em, tratamento odontológico e, 822
  uso de sedativo-hipnótico no, 204
Pacientes imunocomprometidos. *Ver também* Quimioterapia do câncer.
  infecção fúngica em, 631
  infecções da mucosa oral em, 776-779
  profilaxia antibiótica para procedimentos odontológicos em, 769
Paclitaxel
  fórmula estrutural, 693f
  para câncer, 677t-684t, 692
PAF (fator de ativação plaquetário), em processos inflamatórios, 323
Palifermina, para câncer, 677t-684t, 695-696
Paliperidona, efeitos antipsicóticos, 165
Palivizumabe
  nomes comerciais e indicações para, 665t
  para infecções pelo RSV, 644
Pamidronato, 535. *Ver também* Bisfosfonatos.
Pancitopenia, na insuficiência hematopoiética, 471
Pâncreas
  endócrino, 549-550
  regulação da insulina pelo, 549
Pancreatite, uso de macrolídeo e, 612
Pancurônio
  ação e fórmula estrutural, 139, 140f
  efeitos adversos, 143
  propriedades farmacológicas do, 141t
Panitumomabe, para câncer, 697t, 700
Pantoprazol, como inibidor da bomba de prótons, 516-517
Paracetamol, 340-342
  absorção, destino e eliminação, 341f, 341
  ações, 297
  associações com ácido acetilsalicílico, 342, 343t
  atividade inibidora da COX, *vs.* fármacos anti-inflamatórios não esteroidais, 326t
  dosagens do, 340t
  efeitos adversos, 341-342
  efeitos farmacológicos, 340-341
  etanol e, 706
  fórmula estrutural, 341f
  mecanismo de ação, 339-340
  na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
  para controle da dor, 746
  química, 339
  reações de fase I, 35t-36t
  reações metabólicas de fase II, 37t
  usos terapêuticos, 341
    em odontologia, 341
Paraclorometaxilenol (PCMX), como antisséptico, 739
Parada respiratória, fármacos bloqueadores neuromusculares e, 143
Paraoxon
  fórmula estrutural, 816f
  toxicidade, 816-817
Paraquat†
  fórmula estrutural, 818f
  na neuropatologia da doença de Parkinson, 228
  toxicidade, 818-819
Parathion
  fórmula estrutural, 122f, 816f
  toxicidade, 816-817
Paratormônio, 534
  efeitos do, 535t
Parecoxibe
  fórmula estrutural, 338f
  para condições inflamatórias, 339
Parede capilar, difusão simples pela, 19
Parestesias, na deficiência de vitamina B12, 468
Pargilina, 114
Paroxetina
  efeitos adversos, 174t
  fórmula estrutural, 177f
Pasta de dente. *Ver* Dentifrícios.
Pastilhas ou enxaguatórios de nistatina oral, para candidíase bucal, 637
Patógenos pulpares, nas infecções orais, 593, 594q
Patógenos. *Ver* Micro-organismos.
Patologia, metabolismo dos fármacos e, 39
PBPs (enzimas sensíveis à penicilina), 599-600
PCMX (paraclorometaxilenol), como antisséptico, 739
PCP
  abuso, 798
  fórmula estrutural, 798f
Pegaspargase, para câncer, 691
Pegfilgrastim, 473
  usos terapêuticos, 474
Pele
  reações induzidas por antibiótico e, 587
  resistencia à absorção de fármacos, 25
Pemetrexede dissódico, para câncer, 677t-684t, 686-687
Penciclovir
  para infecções por herpesvírus, 643
  para infecções virais, 639t
Penetração capilar, distribuição de fármacos e, 26
Penicilamina
  ação imunossupressiva, 668
  fórmula estrutural, 813f
  para artrite reumatoide, 345
  para doença de Wilson, 239
  para intoxicação por chumbo, 812
  para intoxicação por mercúrio, 813
  para intoxicação por metais pesados, 812-813, 813t
Penicilina G, 598t-599t, 600
  doenças responsivas à, 600q
  farmacocinética do, 601t
  micro-organismos sensíveis à, 600q
  na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
  na Odontologia, 601

Penicilina V, 597-600, 598t-599t
  doenças responsivas à, 600q
  dosagens recomendadas, 606t
  farmacocinética, 600, 601t
  micro-organismos sensíveis à, 600q
  na Odontologia, 601
Penicilina(s), 597-605
  absorção, destino e eliminação, 600-601
  alergia cruzada, com cefalosporinas, 609
  biossíntese e hidrólise da 597, 597f
  contraindicações para, 605
  doenças responsivas à, 600q
  dosagem, 605, 606t
  espectro antibacteriano, 599-600
  espectro estendido, 598t-599t, 599
    com inibidores de β-lactamase, 598t-599t
  estrutura e características, 598t-599t
  farmacocinética, 601t
  interação com produtos fitoterápicos, 861t
  interações medicamentosas com, 605
  isolamento, 572
  mecanismos de ação, 599-600
  micro-organismos sensíveis à, 600, 600q, 602t-603t
  no controle/prevenção da placa, 730
  para infecções orais, 602t-603t
  para profilaxia da endocardite infecciosa, proporção risco/benefício para, 766
  profilática, reações alérgicas à, 766
  química e classificação, 597-599, 598t-599t
  reações alérgicas à, 604
    determinantes antigênicos, 604, 604f
  reações não alérgicas à, 605
  resistência bacteriana à, 600
  resistente à β-lactamase, 598t-599t
  usos, na Odontologia, 601
Pentagastrina, usos terapêuticos, 356
Pentazocina
  dose, duração e administração, 310t
  efeitos farmacológicos, 314
  em combinações analgésicas, 344
  fórmula estrutural, 314f
  para anestesia intravenosa ou sedação, 288t, 289
  para sedação intravenosa, 759
Pentobarbital
  abuso do, 793
  duração da ação do, 197t
  fórmula estrutural, 196t
  na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
  para convulsões na retirada de sedativo-hipnótico, 794
  para sedação intravenosa, 758
Pentostatina, para câncer, 677t-684t, 687
Peptídeo relacionado ao gene da calcitonina (*calcitonin gene-related peptide*, CGRP), na inflamação neurogênica, 297
Peptídeo transmissão, e coliberação de neurotransmissores, 87
Peptídeos
  antimicrobianos catiônicos, 589
  opioides, endógenos
    derivação e função do, 302-303, 303f
    efeitos centrais dos opioides e, 298-299
    para analgesia, 297
Peptídeos catiônicos antimicrobianos, 573, 589
Peptídeos opioides, endógenos
  derivação e função dos, 302-303, 303f
  efeitos centrais dos opioides e, 298-299
  funções fisiológicas dos, 304
  para analgesia, 297
Peptidil dipeptidase, 437
Perclorato, para hipertireoidismo, 533
Percloroetileno
  fórmula estrutural, 815f
  toxicidade, 815
Perda sanguínea
  anemia e, 460-461
  anemia por deficiência de ferro e, 461-462
Perfenazina, efeitos adversos, 168t
Perflubrone, nomes, 485t
Pergolida
  fórmula estrutural, 234f
  para doença de Parkinson, 233t, 236
  para síndrome de Tourette, 238-239
Pericoronarite, patógenos causadores, 594
Perigo
  definição, 804q
  toxicidade *vs.*, 803
Peri-implantite, patógenos causadores, 594
Periódicos, informação sobre fármacos em, 66-67
Periodontite, tetraciclina para, 616
Periodonto
  estrutura do, 724, 725f
  hormônios sexuais esteroidais e, 566
Permeabilidade iônica, ação de anestésicos locais e, 245, 246f
Permetrina
  fórmula estrutural, 817f
  toxicidade, 817
Peróxido de hidrogênio
  ação do, 15
  como antisséptico, 740
  para controle da placa, 730
Peso corporal. *Ver* Peso, corpo.
Peso, corporal
  efeitos dos fármacos e, 49
  ganho, com fármacos antipsicóticos, 167-169, 168t
  perda, fármacos anorexígenos simpatomiméticos para, 101
Pesos e medidas, para fármacos, 849-850, 850t
Pesticidas
  efeitos tóxicos, 816-819
  para controle de animais predatórios, 819
  regulamentação governamental para, 816
Physicians' Desk Reference (PDR), 66
Picadas de insetos, anti-histamínicos H1 para, 360
Pilocarpina
  absorção, 120
  estrutura, 117, 118f
  para estimulação da glândula salivar, 783
  para tratamento do glaucoma, 124, 125t
  para xerostomia, 125
  reações adversas à, 120
Pimozida
  efeitos adversos, 168t
  efeitos farmacológicos, 165
  metabolismo, 169t
  relações estrutura-atividade, 164
Pindolol. *Ver também* Antagonistas do receptor adrenérgico, β.
  efeitos farmacológicos do, 109, 110t
  fórmula estrutural, 111f, 441f
Pioglitazona
  fórmula estrutural, 554f
  para diabetes, 554. *Ver também* Tiazolidinedionas.
Piperacilina, 598t-599t, 599
  com tazobactam, 598t-599t, 601
  reações adversas à, 605
Piperazinas
  efeitos adversos, 168t
  fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Piperidinas
  efeitos adversos, 168t
  fórmulas estruturais e posologia, 357t-358t
Pirazinamida, para tuberculose, 627
Pirazolonas, para analgesia, 336-337
Pirbuterol, efeitos farmacológicos do, 97
Pirenzepina
  ação antimuscarínica, 129
  para doença da úlcera péptica, 520
Piridinas, na neuropatologia da doença de Parkinson, 228
Piridoxina, interações induzidas por levodopa, na Odontologia, 239-240
Piroxicam
  fórmula estrutural, 335f
  para condições inflamatórias, 336
Placa
  agentes ativos contra, 724-735. *Ver também* Agentes antiplaca/antigengivite.
  ateromatosa, 450
  dentária. *Ver também* Biofilme, dentário.
  gengivite e, 724
  na quimioterapia do câncer, 778
Placas ateromatosas, 450
Placas de Peyer, 663
  dos anestésicos locais, 243-245
  na absorção de fármacos, 21-24, 21f
  na distribuição de fármacos, 26-27
  penetração de fármacos na membrana e, 17
  pH
  urinária, na eliminação renal de fármacos, 40
Plaquetas
  adesão, 478, 479f
  agregação, 479f, 480-481
    induzida pela heparina, 492
    profilaxia com ácido acetilsalicílico contra, 327-328, 328t
  ativação, 478-480, 479f
  desordens, sangramento com, 486
  grânulos α e δ, 481-483
  inibidores, 495-497
    nomes, 509t
  na retração do coágulo, 481
Plasmídeos, na resistência aos antibióticos, 577
Plasmina, na fibrinólise, 490, 491f
Pleuromutilinas, tópica, desenvolvimento, 625
Plexo corióideo, acesso de fármacos ao sistema nervoso central e, 27
Plicamicina, para câncer, 677t-684t
Plumbismo, 811
Podofilotoxinas, para câncer, 692
Poiquilocitose, descrição, 462q
Poliabuso de drogas, 799
Policitemia vera, 460
Policromasia, descrição, 462q
Polietileno glicol (PEG), como laxante, 524
Polimixina B
  mecanismo de ação, 573
  tópica, 625
Polimorfismo(s)
  acetilação, 72
  colinesterase plasmática, 73
  definição, 71
  di-idropirimidina desidrogenase, 73
  glicuronosiltransferase uridina difosfato, 73
  oxidação, 72-73
  tiopurina S-metiltransferase, 73
  transportador de fármacos, 73
Polimorfismos de nucleotídeo único (SNP), mapa, 69
Polimorfismos genéticos, em enzimas metabolizadoras de fármacos, 72-73
Pólipos nasais, intolerância ao ácido acetilsalicílico e, 330
Politiazida, dados farmacocinéticos, 426t
Poliúria
  no *diabetes insipidus*, diuréticos tiazídicos para, 427
  uso de lítio e, 181
Ponte, concentração de serotonina na, 368
Pontes de hidrogênio, nas interações fármaco-receptor, 5-6, 5f
Porfimero, para câncer, 677t-684t
Porfiria cutânea tardia, 466
Porfiria, 465-466
  classificação, 465, 465t
  intermitente aguda, 465
    fármacos seguros e não seguros na, 465-466, 466q
    manejo, 466
  variegada, fármacos seguros e não seguros na, 465-466, 466q
Portador silencioso, da talassemia, 466
Posaconazol
  fórmula estrutural, 634f
  para infecções fúngicas, 635
Pós-despolarização, nas arritmias cardíacas, 387-388, 387f
Posição do paciente, uso de fármacos bloqueadores adrenérgicos e, 115
Posologia, 847-849
Potássio, plasmático, terapia digital e, 411
Potencial secretor, 155
Potencial(is) de ação
  ação de anestésicos locais, 245, 246f
  de membrana, 386, 388f
    da célula do nó SA e fibras de Purkinje, 386, 388f
  efeitos de fármacos antiarrítmicos sobre, 391f
  na liberação de neurotransmissores, 155

Pralidoxima
  fórmula estrutural, 124f
  para intoxicação por organofosfato, 124
Pramipexole
  fórmula estrutural, 237f
  para doença de Parkinson, 233t, 236-237
Pranlintida, para diabetes, 555
Pravastatina
  fórmula estrutural, 457f
  para hiperlipidemia, 456-457
Prazepam
  absorção, metabolismo e eliminação do, 189, 190t
  fórmula estrutural, 187t
  metabolismo, 190f
  para ansiedade, dose e administração do, 194t
Prazosina, 107-108
  absorção, destino e eliminação, 107
  efeitos adversos, 107-108, 442
  fórmula estrutural, 107f, 441f
  para hipertensão, 441-442
  usos terapêuticos, 107
Pré-calicreína, 323
Predicidas, toxicidade dos, 819
Prednisolona
  dose, administração e preparações, 547t
  efeitos adversos, 56t
  fórmula estrutural, 546f
  para câncer, 677t-684t
  potência, 541t
Prednisona
  dose, administração e preparações, 547t
  na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
  para câncer, 677t-684t, 695
  para infecção pelo herpes zoster, 378
Pregabalina
  mecanismo de ação e usos terapêuticos, 213t
  para convulsões, 221
  para nevralgia do trigêmeo, 380
Pregnano, 560
  estrutura do, 559f
  fórmula estrutural, 541f
Pré-medicação, fármacos utilizados para, 132, 290-291, 290t
Preparações de anticorpo policlonal, na imunoterapia, 664
Preparações de liberação lenta, absorção de fármacos e, 23
Prescrição de medicamentos por e-mail 845
Prescrição(ões), 839-850
  cálculo de dosagem de fármacos para, 847-849
  dental, regulamentação das leis federais, 841t
  formato e blocos para, 846-847, 847f-848f
  partes componentes, 843-845
Prescrições por internet, 845
Prescription Drug User Fee Act, 851
Pressão intraocular. *Ver também* Glaucoma.
  redução, agonistas adrenérgicos para, 100
Pressão intraventricular, *angina pectoris* e, 414
Pressão sanguínea. *Ver também* Hipertensão.
  ação de diuréticos tiazídicos e, 427
  regulação, 434-435, 435f
Priestley, Joseph, 262
Prilocaína
  aplicação parenteral, preparações e posologia, 258
  aplicação superficial, preparações e posologia, 259
  atividade, correlatos físico-químicos, 244t
  efeitos adversos, 56t
  fórmula estrutural, 244f
  para anestesia dentária, 257
Primeira ordem, cinética de, da absorção e eliminação, 41, 42f, 42t
Primidona
  como anticonvulsivante, 215
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Proadifeno, inibição do metabolismo de fármacos e, 38
Probenecida
  efeitos adversos, utilidade, 56t
  na eliminação renal de fármacos, 40
  para gota, 347
    fórmula estrutural, 348f
Problemas tireoidianos, uso de lítio e, 181
Probucol, propriedades do, 455t
Procaína
  atividade, correlatos físico-químicos, 244t
  fórmula estrutural, 244f
Procaína penicilina G, 598t-599t
  com benzatina penicilina G, 598t-599t
  farmacocinética, 600-601
Procainamida
  absorção, destino, e eliminação, 394
  ações, 392t
  efeitos adversos, 400t
  efeitos farmacológicos, 394
  fórmula estrutural, 394f
  indicações para, 400t
  interações medicamentosas com, 399
  para arritmias, 394-395
  para uso em emergências, 834t-836t
  propriedades farmacocinéticas, 393t
Procarbazina
  interações medicamentosas com, 701
  para câncer, 677t-684t, 693
Procedimentos cirúrgicos
  dentários, em pacientes com quimioterapia do câncer, 778, 779t
  fármacos bloqueadores neuromusculares em, 143
  para doença de Parkinson, 233t
  terapia com glicocorticoides e, 546
Procedimentos odontológicos
  bacteremia oral resultante, *vs.* atividades da vida diária, 763, 765-766, 766q
  cirúrgicos, profilaxia para endocardite e, 769-770
Prociclidina, para doença de Parkinson, 233t
Proclorperazina
  como antiemético, 522
  efeitos adversos, 168t
  para enxaqueca, 374-375
  relação estrutura-atividade, 163
Prodinorfina, 302-303
Produtos do fator recombinante IX, 489
Produtos do fator recombinante VIII, para distúrbios de sangramento, 488
Produtos dos macrófagos, em processos inflamatórios, 323
Produtos herbários
  ação da cumarina-indandiona e, 496q
  diuréticos e, 432
  interações medicamentosas com, na Odontologia, 861t
  para inibição plaquetária, 497
  perfil farmacológico, 858t-859t
  regulação governamental, 839-840, 856-857
Produtos linfocitários, em processos inflamatórios, 322
Produtos lisossomais, em processos inflamatórios, 322
Produtos naturais
  disponibilidade, 855
  para câncer, 677t-684t
Produtos poli-hemoglobina, 474-475
Proencefalina, 302
Progabida, para convulsões, 221
Progenitores linfoides, no sistema imunológico, 651
Progesterona
  como antidepressivo, 178
  fórmula estrutural, 561f
Progestinas
  administração, 561
  antagonistas, 566t, 566
  efeitos adversos, 564
  em contraceptivos orais, 563t, 562-564
  estrutura e funções do, 560
  fórmulas estruturais, 561f
  indicações para e posologia, 561t
  interações medicamentosas com, 565
  nomes, 561t, 568q
  para câncer, 677t-684t
  usos terapêuticos, 562-564
Proinsulina, estrutura, 549, 550f
Prolactina, 530, 530t
  liberação, fármacos proibidos, nomes, 537q-538q
Prometazina, 199
  como antiemético, 522
  fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
  para enxaqueca, 374-375
  para pré-medicação em anestesia, 290t
  para sedação oral, 757-758
  para sedação, 289
Promotores, na carcinogênese química, 58
Propafenona
  absorção, destino e eliminação, 396
  ações, 392t
  efeitos adversos, 396-397
  efeitos farmacológicos, 396
  fórmula estrutural, 403f
  indicações para, 400t
  interações medicamentosas com, 399
  para arritmias, 396-397
  propriedades farmacocinéticas, 393t
Propantelina, fórmula estrutural, 129t
Propelentes de aerossóis, abuso, 799
Propilenoglicol, 710
Propil-hexedrina, para descongestão nasal, 513
Propiltiouracila
  efeitos tóxicos, 807
  fórmula estrutural, 533f
  para hipertireoidismo, 533
Propionato de testosterona
  fórmula estrutural, 559f
  indicações para e dose do, 560t
Propofol
  efeitos adversos, 56t
  fórmula estrutural, 277f
  para anestesia intravenosa, 284-285
  para sedação intravenosa, 759
  para sedação profunda e anestesia geral, 759-760
  usos terapêuticos, 285
  volume de distribuição do, 28t
Propoxifeno
  dose, duração e administração, 310t
  estrutura e efeitos analgésicos do, 312
  nas combinações analgésicas, 344
Propranolol
  absorção, destino e eliminação, 397
  ações do, 392t
  efeitos adversos, 109, 397, 400t
  efeitos farmacológicos do, 109, 110t, 397
  fórmula estrutural, 111f, 441f
  história do, 106
  na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
  para ansiedade, 203
  para doença de Parkinson, 238
  para hipertensão, 440-441
  para uso em emergências, 836
  propriedades farmacocinéticas do, 393t
Prostaciclina, para hipertensão, 445
Prostaglandina endoperóxido sintetase, no metabolismo do ácido araquidônico, 319
Prostaglandina endoperóxidos, na agregação plaquetária, 480-481
Prostaglandina(s)
  como transmissores do sistema nervoso central, 153t, 155
  dor inflamatória e, bloqueio de fármacos analgésicos, 297
  efeitos biológicos, 321
  em processos inflamatórios, 321-322
  estrutura e derivados, 319
  inibição de
    efeitos adversos, 329
    por glicocorticoides, 542
    por salicilatos, 324-326
  no metabolismo do ácido araquidônico, 319-321, 320f
  para doença da úlcera péptica, 520
  síntese, 320f, 321
Prostanoides, como transmissores do sistema nervoso central, 153t
Protamina, para neutralização da heparina, 493
Proteína associada à resistência a multidrogas 1, tolerância de distribuição e, 53
Proteína de transferência de éster colesteril (*cholesteryl ester transfer protein*, CETP), inibidores, para hiperlipidemia, 458

Proteína G
  5-HT2, nas vias de transdução do sinal, 371
  eventos dependentes da, 86-87, 86f
  na tolerância a opioides, 308
  receptores ligados à, 2, 3f, 85, 86f, 118
  receptores opioides ligados à, 303
Proteína ligada, plasmática. *Ver* Ligação à proteína plasmática.
Proteína quinases, na liberação de histamina, 353
Proteína(s)
  metabolismo, ações da insulina em, 551t
  plasmática
    ação anestésica e, 265-266
    ligantes de fármacos e, 29
  R, no transporte de cobalamina, 468-469
  ras, na carcinogênese química, 58
  remodelação da cromatina, na asma, efeitos dos corticosteroides na, 503
  resposta a fármacos e, 69
Proteínas associadas à resistência a multidrogas (MRP) tipo 2, na eliminação biliar e renal, 40
Proteínas ligantes de penicilina (PBPs), 573
Proteínas plasmáticas
  ação anestésica e, 265-266
  ligadas a fármacos e, 29
Proteínas tradutoras de sinal e ativadoras da transcrição (STAT), 670
Proteossomos, processamento do antígeno nos, 656
Protepina quimioatrativa do monócito 1, em processos inflamatórios, 322
Prótese, na quimioterapia do paciente com câncer, 778
Protetores, para câncer, 677t-684t
Proto-oncogenes, na carcinogênese química, 58
Protriptilina, 172
  efeitos adversos, 174t
Prurido, eczematoso, anti-histamínicos H1 para, 360
P-selectina, hemostática, funções, 481
Psicodélicos, 796
Psicofarmacologia, 159-183
Psicomiméticos, 797
Psilocibina, abuso, 797
Psilocina
  abuso, 797
  fórmula estrutural, 797f
Psyllium, como laxante, 524
PubMed, 67
PUD. *Ver* Doença da úlcera péptica (PUD).
Pulmão(s)
  na disposição dos fármacos, 37
  na eliminação dos fármacos, 41
Pure Food and Drugs Act, 789, 850
Purinas, como neurotransmissor do sistema nervoso central, 155

Q

Quazepam
  absorção, metabolismo e eliminação, 190t
  fórmula estrutural, 187t
  mecanismo de ação do, 188-189
  metabolismo, 190f
Queen Victoria, 263
Quetiapina
  efeitos adversos, 168t
  efeitos antipsicóticos, 165
  estrutura, 164f
  metabolismo, 169t
  potência relativa do afinidade do antagonista da receptor na, 163t
  relações estrutura-atividade do, 164
Quil-A, como adjuvante de vacina, 664
Quilomícrons
  características dos, 451t
  no metabolismo das lipoproteínas, 450-451
Quilomícrons, remanescentes de
  características dos, 451t
  no metabolismo das lipoproteínas, 451
Quimioterapia do câncer, 674-701
  alterações de desenvolvimento, dentárias e crescimento esquelético e, 775
  angiogênese e, 675
  complicações orais, 772-786, 773q
  disfunção das glândulas salivares e, 775
  efeitos gastrointestinais, 779-780
  efeitos neurotóxicos, 775
  efeitos tóxicos orais, 772-780
    diretos, 772-776, 773q
    indiretos, 773q, 776-780
  efeitos tóxicos sistêmicos, 773q
  epoetina alfa na, 472-473
  fármacos utilizados para, 676-696. *Ver também* Fármacos antineoplásicos.
  hemorragia oral e, 779
  história, 674-675
  infecções da mucosa oral e, 776-779
    bacteriana, 778-779
    fúngica, 776-777
    viral, 777-778
  náusea e vômito por
    dronabinol para, 799
    tratamento com fármacos para, 522
  náuseas por, tratamento com fármacos para, 779-780
  novas abordagens, 675
  princípios, 675-676
Quimioterapia, câncer. *Ver* Quimioterapia do câncer.
Quinetazona, dados farmacocinéticos, 426t
Quinidina
  absorção, destino e eliminação, 392
  ações, 392t
  digoxina e, 411
  efeitos adversos, 392, 400t
  efeitos adversos, utilidade, 56t
  efeitos farmacológicos, 392
  fórmula estrutural, 394f
  indicações para, 400t
  interações medicamentosas com, 399
  propriedades farmacocinéticas, 393t
Quinolonas, 618. *Ver também* Fluoroquinolonas.
  classificação, 618, 618q
Quinupristina, 621
Quorum sensing, 589

R

Rabeprazol, como inibidores da bomba de prótons, 516-517
Radioterapia, para câncer, complicações orais, 780-785, 782q
  aguda, 782-783, 782q
  tardia, 783-785
Raloxifeno
  como agonista parcial do estrógeno, 566
  fórmula estrutural, 567f
  para câncer, 677t-684t
Ramelteon, para distúrbios do sono, 195
Ranexa (ranolazina), para angina, 420
Ranitidina
  fórmula estrutural, 362f
  história, 362
  na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
  outros anti-histamínicos H2 *vs.*, 518t
  para doença da úlcera péptica, 518
  para pré-medicação em anestesia, 290t
Ranolazina, para angina, 415-416, 420
Rapamicina, 668
Raquitismo, fenitoína e, 215
Rasagilina
  efeitos adversos, 236
  para doença de Parkinson, 233t, 236
Reabsorção tubular, na eliminação renal de fármacos, 40
Reação fibrótica, para metissergida e metilergonovina, 375-376
Reação pupilar, induzido por morfina, 307
Reações a fármacos carcinogênicos, 58
Reações adversas a fármacos, 54-59. *Ver também* Interações medicamentosas; *efeitos adversos sob entradas de nomes de fármacos específicos.*
  a partir da extensão do efeito terapêutico, 54-55, 55t
  alérgicas, 56-58
  carcinogênicas, 58
  classificação, 54-58
  em idosos, 824-825, 825t
    prevenção, 824-825
  fatores genéticos e, 52, 299
  idiossincrasia, 55-56, 57t
  por efeitos colaterais, 55, 56t
  pseudoalérgicas, 58
  secundárias, 58
Reações alérgicas
  a anestésicos locais, 254-255
  a cefalosporinas, 609
  a fármacos, 56-58
  a penicilinas, 604
  agonistas adrenérgicos para, 100
  anti-histamínicos para, 360-361
  ao ácido acetilsalicílico, 330
  aos anti-histamínicos H_1, 361
  aos benzodiazepínicos, 191
  determinantes antigênicos, 604, 604f
  glucocorticoides para, 544
  mediada por IgE, atividade TH2 na, 670
  na liberação de histamina, 354, 355f
  síndrome da alergia a múltiplos antibióticos como, 604-605
  tardia, no processo inflamatório, 322
Reações de conjugação, não microssômicas, no metabolismo de fármacos, 34
Reações pseudoalérgicas a fármacos, 58
Reações tipo imunocomplexos a fármacos, 57
Reboxetina, 177
Receptor μ, 304
  caracterização do, 304t
Receptor de androstano, constitutivo, 38
Receptor de dopamina
  agonistas diretos do
    efeitos adversos, na Odontologia, 240
    na doença de Parkinson, 233t, 236-237
  bloqueio do, 160, 160t
  na ação de fármacos antipsicóticos, 162-163, 165
  no controle neural da doença de Parkinson, 229, 232
  polimorfismos genéticos do, 74
Receptor de neurocina-1, nas terminações aferentes no núcleo caudado, 298
Receptor de placa motora terminal
  dessensibilização do, 140
  efeitos de fármacos bloqueadores neuromusculares no, 140-141
Receptor N/OFQ, 303
Receptor ORL-1, 303
Receptor pregnano X, 38
Receptor tirosina quinase do fator de crescimento epidérmico, 696
Receptor °, caracterização do, 304t
Receptor(es)
  5-HT 1q/1D, na enxaqueca, 371
  ação de fármacos independentes, 15
  acetilcolina, anticorpo para, na miastenia grave, 125
  ácido γ aminobutírico A, 189
    ação anestésica e, 265
    ação de barbitúricos e, 196
    ação de benzodiazepínicos e, 186-189, 187f
    domínios de ligação alostérica em, 188f
    etanol e
    no controle neurológico da doença de Parkinson, 229
  adrenérgico β, 82-83
    antagonistas da
      atividade farmacológica do, 109-112, 110t
      efeitos cardiovasculares do, 109
  adrenérgico α, 82-83
    fármacos que agem em nomes, 383q-384q
    para dor orofacial neuropática, 381
  adrenérgico α1, ação anestésica do, 268
  adrenérgico α2, 266
  adrenérgico β2, norepinefrina ligada a, 6-7, 6f
  adrenérgico, 82
    classificação dos, 91
    na ação antidepressiva, 171
    seletividade de agonistas adrenérgicos para, 93t
  AMPA, 298
    ação anestésica e, 265
  androstano, constitutivo, 38

antígeno-específico distribuído clonalmente, na imunidade específica, 653
benzodiazepínicos, tipos, 188-189
características, 2
classificação dos, 2-5
colinérgico, 81, 84-85
com sítios ligados a múltiplos ligantes, 11
definição, 2
diversidade, 11
dopamina. *Ver* Receptor(es) de dopamina.
e fármacos, interações entre, 2-8
fármacos ligados à, 5-6, 5f
consequências, 7-8
glicina, ação anestésica e, 265
histamina, 355
antagonistas, 356-364. *Ver também* Anti-histamínicos.
insulina, interações com, 549-550, 550f
interleucina-1, na terapia com citocinas, 669
intracelular, 3f, 4-5
ionotrópico, 86, 156
ligado a canal iônico, 2-3, 3f, 85-87, 86f
ligado à proteína G, 3-4, 3f, 86, 87f, 118
na tolerância ao opioide, 308
ligado por fármacos antipsicóticos ou antidepressivos comuns, 160, 160t
ligados à enzima, 3f, 4
membrana
características, 2
classificação dos, 2-5, 3f
metabotrópico, 3-4, 156
nos mecanismos nociceptivos trigeminais, 298
modelo estrutural do, 188f
ácido valproico e, 218
muscarínico, 82, 85. *Ver também* Receptor(es) muscarínico(s).
para fármacos antipsicóticos, 162, 163t
para fatores de crescimento semelhantes à insulina, 549
para glicocorticoides, 540
placa motora terminal
dessensibilização, 140
efeitos de fármacos bloqueadores neuromusculares no, 140-141
polimorfismos genéticos em, 73-74
resposta ao fármacos e, 70, 71f
Receptor(es) adrenérgico(s), 82-83
bloqueio, 160t
classificação, 91
na ação antidepressiva, 171
α, fármacos que agem nos
nomes, 383q-384q
para dor orofacial neuropática, 381
β, polimorfismos genéticos do, 74
α_1, ação anestésica, 268
α_2, ação anestésica, 266
β_2, ligado a norepinefrina, 6-7, 6f
Receptor(es) de *N*-Metil-D-aspartato (NMDA)
ação anestésica e, 265
antagonistas do
na terapia anticonvulsivante, 223
nomes, 383q-384q
para tratamento de dor crônica, 380-381
etanol e, 703
nos mecanismos nociceptivos do trigêmeo, 298
Receptor(es) muscarínicos, 82, 85
ação de fármacos antimuscarínicos e, 128-129
bloqueio do, 160t
estimulação, 118-119, 119f
proteínas do, 118
subtipos, 129
Receptor(es) nicotínicos, 3, 3f, 82, 84-85
ação anestésica e, 265
agentes que afetam, nomes, 146q
estimulação e bloqueio do, 118, 136
fármacos que afetam, 135-148
na transmissão ganglionar de impulsos autônomos, 135, 136f
na transmissão neuromuscular, 139
nicotina depolarizando, 135-136
nos neurônios nociceptivos, 296
Receptor(es) opioide, 303-304
ação de fármacos opioides e, 298-299
acoplado a proteína G, 303
caracterização do, 304t
função no bloqueio de impulsos nociceptivos, 297
locais e mecanismos de ação, 298-299, 305-306
polimorfismos genéticos em, 70
Receptores ativados por protease, 481
Receptores colinérgicos, 81, 83f, 84-85
Receptores de membrana, características, 2
Receptores de trombina, 481
Receptores intracelulares, 3f, 4-5
Receptores ionotrópicos, 85, 156
Receptores ligados a enzimas, 3f, 4
Receptores metabotrópicos, 3-4, 156
nos mecanismos nociceptivos trigeminais, 298
Receptores P2X de adenosina trifosfato, em neurônios nociceptivos, 296
Recuperação
da anestesia geral, 270f, 272
da anestesia, definição, 263
Redistribuição, 30
Redução
microssomal, de fármacos, 33, 35t-36t
não microssomal, de fármacos, 35t-36t
Reentrada, nas arritmias cardíacas, 388-389, 389f
Regra de Young, para cálculo de dosagem de fármacos, 849
Relação dose-resposta, 8-11
acoplamento estímulo-resposta na, 11, 12f
diversidade do receptor na, 11
teoria da ocupação na, 8-11, 9f
limitações, 10-11
Relação Meyer-Overton, na ação anestésica, 264-265
Relaxamento muscular, definição, 263
Relaxantes musculares
agindo centralmente, 200-203
efeitos adversos, 202-203
interações medicamentosas com, 203
na Odontologia, 206, 207q
nomes, 207q
para dor musculoesquelética, 378
nomes, 383q-384q
usos terapêuticos, 191
vs. sedativos-hipnóticos, fármacos ansiolíticos e anti-histamínicos, 201t
Remifentanil
estrutura e efeitos analgésicos do, 312-313
para anestesia intravenosa, 288t, 289
Remoxiprida, atividade antipsicótica, 164-165
Repaglinida
fórmula estrutural, 554f
para diabetes, 553. *Ver também* Meglitinidas, para diabetes.
Reprodução
anormalidades, efeitos do óxido nitroso e, 278
hormônios esteroidais, 558-570. *Ver também* Hormônios esteroidais.
Reserpina
efeitos adversos, 113t, 443
efeitos farmacológicos, 442
para hipertensão, 442-443
Resfriado comum, medicações para
anti-histamínicos H_1 como, 360
nomes, 103q
Resíduos de serina, das proteínas, 4
Resíduos de treonina, das proteínas, 4
Resinas à base de Bis-GMA, segurança, 566
Resistência a multidrogas, tetraciclinas e, 580
Resistência tumoral, abordagem quimioterapêutica à, 700
Resistência, microbiana, profilaxia antibiótica e, 766, 770
Respiração, fármacos estimulantes ou de suporte, 502-515
Resposta imunológica
efeitos dos glicocorticoides na, 542
específica, iniciação, progressão e término, 656-658, 657f
modificação, agentes imunoterapêuticos para, 662
Resposta inflamatória
efeitos dos glicocorticoides na, 542
endoperóxidos intermediários na, 321
na artrite reumatoide, 327
Resposta parassimpatomimética, a fármacos colinérgicos, 118
Resposta SLUD, 120
Respostas específicas, 652
Respostas imunológicas adaptativas, 652
Reste cutâneo, para reações alérgicas à penicilina, 604
Retapamulina, tópica, 625
Reteplase, para trombose miocárdica, 490
Retículo sarcoplasmático
cálcio a partir do, na contratilidade cardíaca, 402
cálcio a partir do, na hipertermia maligna, 146
Retinoides, para câncer, 694-695
Revestimento entérico, em comprimidos, 22-23
Rh o (D), 664
Ribavirina
fórmula estrutural, 641f
para infecções pelo RSV, 644
para infecções virais, 639t
Rifabutina, para tuberculose, 626
Rifampina
efeitos adversos, 56t
interações medicamentosas, com benzodiazepínicos, 192, 192t
para tuberculose, 626
Rifapentena, para tuberculose, 627
Rifaximina, para diarreia do viajante, 525
Riggs, John, 262
Riluzol, doença de Parkinson e, 237
Rim(ns)
como alvo tóxico, 808
disfunção do, dosagem do antibiótico e, 584
efeitos da etanol no, 705
efeitos do ácido acetilsalicílico e AINEs no, 329
efeitos do anestésico inalatório no, 272
eliminação de fármacos e, 40
eliminação e, 29
função reabsortiva do, 423
insuficiência
ajuste de dosagem necessária para, 51t, 584
crônica, epoetina alfa para, 472-473
diuréticos de alça para, 429
no controle da pressão sanguínea, 435
no metabolismo de fármacos, 36-37
toxicidade dos aminoglicosídeos para, 621
Rimantadina
fórmula estrutural, 638f
para infecções virais, 638, 639t
Risco, definição, 804q
Risedronato, 535. *Ver também* Bisfosfonatos.
Risperidona
efeitos adversos, 168t
efeitos antipsicóticos, 165
metabolismo, 169t
potência relativa do afinidade do antagonista do receptor na, 163t
relação estrutura-atividade, 164
Ritmos circadianos, efeitos de fármacos e, 50
Ritodrina
efeitos farmacológicos, 97
relação estrutura-atividade, 93t
Ritonavir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Rituximabe
nomes comerciais e indicações para, 665t
para artrite reumatoide, 346
para câncer, 697t, 698
Rizatriptana
formas de dosagem e $T_{máx}$ do, 373t
para enxaqueca, 374
Rocurônio, propriedades farmacológicas do, 141t
Rodenticidas
fórmula estrutural, 820f
toxicidade dos, 819
Rofecoxibe
atividade inibidora da COX, 325f
fórmula estrutural, 338f
para condições inflamatórias, 338-339

Ropinirol
  fórmula estrutural, 237f
  para doença de Parkinson, 233t, 236-237
Ropivacaína
  atividade, correlatos físico-químicos, 244t
  preparações e posologia, 259
Rosiglitazona, para diabetes, 554. *Ver também* Tiazolidinedionas.
Rosuvastatina, para hiperlipidemia, 456-457
Rotenona, na neuropatologia da doença de Parkinson, 228
Rotigotina, para doença de Parkinson, 233t, 236-237
Roxecoxibe, posologia, 340t

S

Sais de lítio, 180-182
  absorção, destino e eliminação, 181
  ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 144
  como antidepressivos, 178
  efeitos adversos, 181-182
  efeitos farmacológicos, 180-181, 181f
  interações medicamentosas com, 182
  na Odontologia, 182
  para distúrbios bipolares, 162-163, 180, 182
  usos terapêuticos, 182
Sais de magnésio
  ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 143t
  como laxantes, 522-524
  para convulsões de eclampsia, 222
  para doença da úlcera péptica, 519
Salicilato de sódio, fórmula estrutural, 325f
Salicilatos, 324-331. *Ver também* Ácido acetilsalicílico.
  absorção, destino e eliminação dos, 328-329
  desenvolvimento histórico dos, 324
  diflunisal como, 331
  efeitos adversos, 329-330
  efeitos terapêuticos, 326-328
  mecanismo de ação dos, 324-326
  nomes comerciais, 340t
  para dor, 326
Salicilismo, 329
Saliva
  controle, em procedimentos odontológicos, 521
  distribuição de fármacos na, 29t
    medição de
      e fármacos anticonvulsivante, 224
      no lítio, 181-182
  fluxo de
    depuração de fármacos e, 725
    substantividade de fármacos e, 726
  funções, 124
  redistribuição de fármacos na, 30-31
Salmeterol
  duração da ação do, 504
  efeitos farmacológicos do, 97
  fórmula estrutural, 505f
  para asma, 506
Salsalato, fórmula estrutural, 325f
Sangramento
  controle do
    agentes pró-coagulantes para, 484-489
    astringentes para, 486
    estípticos para, 486
    fatores de coagulação aplicados topicamente para, 485-486
    medidas locais para, 484-485
    medidas sistêmicas para, 486-489
    métodos, 485t
    vasoconstritores para, 486
  deficiência de vitamina K e, 494
  oral, em pacientes com câncer, 779
  terapia com ácido acetilsalicílico e, 329
  uso de produtos fitoterápicos e, 860
Sangue
  artificial, 474
  coagulação do, 478-484. *Ver também* Hemostasia.
  como alvo tóxico, 806-807
  substitutos para, 474-475
  suprimento de, para o cérebro, 151
Sangue-gás, coeficiente de partição, de anestésicos inalatórios, 271t
Saquinavir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 646, 646f
Sargramostim, 473
  para câncer, 677t-684t, 695
  usos terapêuticos, 474
Saw palmetto (serenoa), perfil farmacológico do, 858t-859t
Secobarbital
  abuso, 793
  duração da ação, 197t
Secreção de íons de hidrogênio, pelas células parietais gástricas, ação de fármacos antissecretores e, 517f
Sedação
  consciente, agentes usados para. *Ver também* Anestesia, geral, fármacos utilizados para.
  definição, 263
  intravenosa, 758-759. *Ver também* Sedação intravenosa.
  mínima
    abordagens farmacológicas para, 753
    características, 753
    fármacos e doses usadas para, 755t
    inalação, 755-756, 755t. *Ver também* Sedação por inalação.
    intravenosa, 758-759. *Ver também* Sedação intravenosa.
    oral, 756-758. *Ver também* Sedação oral.
    sedação moderada e profunda comparada à, 754t
    vias de administração, 754-755
    vs. sedação moderada e profunda e anestesia geral, 754t
  moderada
    abordagens farmacológicas para, 753
    características, 753
    fármacos e doses para, 755t
    inalação. *Ver também* Anestesia por inalação.
    intravenosa, 758-759. *Ver também* Sedação intravenosa.
    oral, 756-758. *Ver também* Sedação oral.
    vias de administração, 754-755, 755t
    vs. sedação mínima e profunda e anestesia geral, 754t
  por anti-histamínicos, 359, 361
  profunda, 759-760. *Ver também* Sedação profunda.
  uso de produtos herbários e, 860
Sedação consciente. *Ver* Sedação, mínima; Sedação, moderada.
Sedação intravenosa, 758-759
  aplicação clínica, 758-759
  desvantagens, 758
  fármacos e doses para, 755t
  sedação oral e inalatória comparada à, 755t
  vantagens, 758
Sedação oral
  aplicação clínica, 756-757
  desvantagens, 756
  fármacos para, 755t, 757-758
    doses, 755t
  inalação e sedação intravenosa comparada à, 755t
  vantagens, 756
Sedação por inalação, 755-756
  aplicação clínica, 756
  desvantagens, 755-756
  fármacos e doses para, 755t
  sedação oral e intravenosa comparada à, 755t
  vantagens, 755
Sedação profunda
  abordagens farmacológicas para, 753
  agentes de reversão para, 760
  combinações benzodiazepínicos-opioides para, 759-760
  fármacos utilizados para, 759-760
  vs. sedação mínima e moderada e anestesia geral, 754t
Sedativos, 185. *Ver também* Sedativos-hipnóticos.
  anti-histamínicos H1 como, 360
  combinações analgésicas com, 344
  escolha, em pacientes com úlcera péptica, 521
  meia-vida do, 42t
  nomes comerciais para, 291q
Sedativos-hipnóticos
  abuso, 793-794
    características dos, 793-794
    tendências recentes, 790
  efeitos farmacológicos, 793
  interações medicamentosas com, 192, 192t
  na Odontologia, 204-206, 206q
  nomes, 206q
  preparações e doses, 200t
  semelhantes a benzodiazepínicos, 195
  toxicidade, 794
  usos terapêuticos, 199
  vs. relaxantes musculares de ação central, fármacos ansiolíticos, e anti-histamínicos, 201t
Sede, uso de lítio e, 181
Segundos mensageiros
  no sistema nervoso autônomo, 86-87
  síntese, pela insulina, 550
  transdução de sinal e, 86-87
Segurança
  da sedação/anestesia, 754
  definição, 804q
  ocupacional, na Odontologia, 809
Segurança ocupacional, na Odontologia, 809
Selante de fibrina, 485-486
Seleção conformacional, 8
  na ligação de fármacos, 8
Selegilina
  efeitos adversos, 236
  na Odontologia, 240
  para doença de Parkinson, 233t, 236, 238
Sementes de dama-da-noite, intoxicação por, 133
Senna, como laxante, 523
Sensibilização central, na prevenção da dor, 298
Sensibilização farmacodinâmica, 53
Sensibilizadores de cálcio, para insuficiência cardíaca congestiva, 412
Sequelas pós-operatórias, glicocorticoides para, 544
Sequestradores de ácidos biliares
  fórmulas estruturais, 456f
  para hiperlipidemia, 456
Serotonina, 366-371
  armazenamento e liberação, 369
  aspectos históricos, 366-367
  biossíntese e metabolismo, 367f
  comportamento, 371
  concentrações cerebrais, 368
  distribuição anatômica, 367-368
  dor e, 367
  enxaqueca e, 371
  fármacos que afetam, 366, 371, 371f
  função fisiológica, 371
  metabolismo, 369
  recaptura, e transporte através das membranas corporais, 369
  receptores de
    bloqueio, para profilaxia da enxaqueca, 375-376
    dor e, 296, 369-371
    ligada à proteína G, nas vias de transdução de sinal, 371
    subtipos, medicações antienxaqueca e, 370t
    vias de transdução de sinal ligadas à 371
  síntese, 368-369
Sertralina
  efeitos adversos, 174t, 177
  fórmula estrutural, 177f
Sevoflurano, 282-283
  fórmula estrutural, 277f
  propriedade químicas do, 272
  propriedades do, 271t, 277t
    farmacológicas, 279t
Sexo, efeitos dos fármacos e, 50
Sialagogos
  na Odontologia, 517t
  para estimulação da glândula salivar após radioterapia, 783-784
Sildenafil
  ação do receptor intracelular e, 5
  para hipertensão, 446

Simeticona, para doença da úlcera péptica, 520
Simpson, James Young, 263
Sinalização nociceptiva, neurotransmissores envolvidos, 298
Sinapse colinérgica, 83f
  fármacos que agem na, 89t
  localização, 82
Sinapses
  características de organização, 153
  formas, 152
Sinapses adrenérgicas
  fármacos que agem nas, 89t
  localização, 82
Sinaptobrevina, na estimulação nervosa, 156
Síndrome alcoólica fetal, 708t, 709
Síndrome amotivacional, pelo uso de marijuana, 799
Síndrome carcinoide, 353-354
Síndrome coronária intermediária, 414
Síndrome da abstinência, definição, 790
Síndrome da alergia a múltiplos antibióticos, 604-605
Síndrome da dor regional complexa, critérios diagnósticos para, 380q
Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA)
  anorexia relacionada à, dronabinol para, 799
  em pacientes que abusam de drogas, 801
  fármacos ativos contra, 645-647. *Ver também* Vírus da imunodeficiência humana (HIV), fármacos ativos contra.
  lesões virais orais com, tratamento para, 647-648
Síndrome da serotonina, 175
Síndrome das pernas inquietas (RLS), pramipexol e ropinirol para, 236-237
Síndrome de abstinência alcoólica, 707
Síndrome de abstinência de fármacos anti-hipertensivos, 447
Síndrome de abstinência, definição, 790
Síndrome de Reye, ácido acetilsalicílico e, 329
Síndrome de Stevens-Johnson, uso de macrolídeo e, 612
Síndrome de Tourette, fármacos utilizados para, 238-239
Síndrome de Zöllinger-Ellison, anti-histamínicos H_2 para, 362
Síndrome do bebê cinzento, cloranfenicol e, 624
Síndrome do intervalo do QT longo, 389
  induzida por antibiótico, 586, 612
  uso antipsicótico e, 167, 168t
  uso de antidepressivo e, 179
Síndrome do intestino irritável, 527
Síndrome do QT prolongado. *Ver* Síndrome do intervalo do QT longo.
Síndrome hidantoínica fetal, 215
Síndrome intermediária, intoxicação por organofosfato e, 124
Síndrome maligna neuroléptica, fármacos antipsicóticos e, 169
Síndromes de dor crônica, fármacos para, 375-378
  antidepressivos tricíclicos como, 178, 376
  mecanismos, 382q
  profiláticos, 375-378
Síndromes de dor orofacial
  enxaqueca como. *Ver também* Enxaqueca.
  fármacos para, 366-383
    implicações, para Odontologia, 383
  mantida simpaticamente, tratamento, 381
  mediada simpaticamente, critérios diagnósticos para, 380q
  neuropática
    critérios diagnósticos para, 380q
    agentes tópicos para, 381-383
    tratamento, 379-383
  simpaticamente independente, critérios diagnósticos para, 380q
Sintaxina, na estimulação nervosa, 156
Síntese da parede celular, inibição por antibióticos, 573, 574f, 574t
Síntese de porfirina, barbitúricos e, 198
Síntese de proteína ribossomal, inibição, por antibióticos, 573-575, 574f, 574t
Sinucleinopatia, 228
Sinvastatina
  fórmula estrutural, 457f
  para hiperlipidemia, 456-457
Sirolimus, na imunoterapia, 668
Sistema 5-hidroxitriptaminérgico
  dor e, 367
  função fisiológica do, 371
  intervenção de fármacos e, 371, 371f
Sistema apotecário de pesos e medidas, 849, 850t
Sistema ativador reticular (RAS), na ação anestésica, 267, 267f
Sistema cardiovascular
  anormalidades do, risco de endocardite infecciosa e, 763
  efeitos anti-histamínicos H_1 no, 361
  efeitos da cetamina no, 285
  efeitos da dopamina no, 95
  efeitos da histamina no, 355-356
  efeitos da levodopa no, 235
  efeitos da meperidina no, 288
  efeitos da morfina no, 287-288, 308
  efeitos de anestésicos locais no, 250-252
  efeitos de barbitúricos no, 197
  efeitos de benzodiazepínicos no, 189
  efeitos de catecolaminas endógenas no, 92, 94f
  efeitos de fármacos antimuscarínicos no, 130-132
  efeitos de fármacos antipsicóticos no, 167, 168t
  efeitos de fármacos bloqueadores ganglionares, 138
  efeitos de fármacos bloqueadores neuromusculares no, 142
  efeitos de óxido nitroso no, 276-277
  efeitos do abuso de cocaína no, 796
  efeitos do alcoolismo no, 708, 708t
  efeitos do anestésicos inalatórios no, 272
  efeitos do desflurano no, 280f
  efeitos do etanol no, 704-705
  efeitos do halotano no, 279-280, 280f
  efeitos do hidrato de cloral no, 198
  efeitos do isoflurano no, 280f, 281
  efeitos do isoprenalina no, 97
  efeitos do propofol no, 284
  efeitos do sevoflurano no, 280f
  efeitos do tiopental no, 284
  efeitos dos β-bloqueadores no, 109
    adversos, 113
  efeitos dos antidepressivos tricíclicos no, 172-173
  efeitos dos vasoconstritores dos anestésicos locais no, 252, 255
Sistema complemento, em processos inflamatórios, 323-324, 324f
Sistema de aparelhos domésticos de pesos e medidas, 849-850, 850t
Sistema de oxidação da enzima microssomal (MEOS), na eliminação do álcool, 706
Sistema de prescrição ligado a base de dados, 843, 844f
Sistema de proteína C/proteína S, na regulação da coagulação, 483
Sistema endócrino
  efeitos anti-histamínicos H_2 no, 364
  efeitos de fármacos antipsicóticos no, 166-167
  metabolismo dos fármacos e, 39
Sistema imunológico, 651-682
  componentes do, 651-656, 652f
    células no, 651-652
      na percepção da dor, 297
    mediadores no, 653-656
    receptores no, 652-653
  interações do antibiótico e micro-organismos com, 585-586
  no bloqueio de impulsos nociceptivos, 297
  resposta imunológica específica no, 656, 657f
Sistema límbico, 148-149
  anatomia do, 148
  farmacologia do, 148-149
Sistema métrico de pesos e medidas, 849, 850t
Sistema nervoso
  alcoolismo e, 708t, 709, 709f
  autônomo. *Ver* Sistema nervoso autônomo.
  parassimpático, 78-79, 80f, 81t
    neurotransmissores do, 80-82
  simpático, 78, 80f. *Ver também* Sistema nervoso simpático.
    neurotransmissão no, ação de fármacos bloqueadores ganglionares e, 135, 138t
  transmissão no, bloqueio ganglionar por fármacos e, 135, 138t
Sistema nervoso autônomo, 78-90
  anatomia do, 78-79, 80f
  divisão parassimpática, 78-79, 80f
  divisão simpática, 78, 80f
  efeitos de fármacos anti-hipertensivos no, 440-446
  efeitos de fármacos antipsicóticos no, 167
  efeitos de fármacos bloqueadores neuromusculares no, 142
  estimulação do, resposta efetora, 81t
  fármacos que afetam, mecanismos e sítios de ação dos, 88, 89t
  função do, 79-80, 79f, 81t
    controle central do, 87
  transmissão ganglionar no, 135, 136f
Sistema nervoso central
  alcoolismo e, 708t, 709, 709f
  anatomia do, 147-151
  como alvo tóxico, 806
  depressão do
    fármacos que produzem, 185, 205. *Ver também* Agentes ansiolíticos; Relaxantes musculares, agindo centralmente; Hipnóticos-sedativos.
      interação de produtos fitoterápicos com, 861t
      interações de opioides com, 316
    na anestesia cirúrgica, 269
    na anestesia com éter, 268-269, 268f
    na insuficiência renal, ajuste de dosagem de fármacos e, 51t
    por anti-histamínicos H_1, 361
    sensibilidade a, em idosos, 827
  depressores do, 185-211
    agonistas de receptores de melatonina como, 195
    anti-histamínicos como, 199. *Ver também* Anti-histamínicos.
    azaspirodecanodionas como, 199
    barbitúricos como, 195-198
    benzodiazepínicos como, 186-195. *Ver também* Benzodiazepínicos.
    fármacos agonistas de receptores α-adrenérgicos como, 203
    fármacos bloqueadores de receptores β-adrenérgicos como, 203
    hidrato de cloral como, 198-199. *Ver também* Hidrato de cloral.
    hipnóticos-sedativos semelhantes a benzodiazepínicos como, 195
    relaxantes musculares de ação central como, 200-203. *Ver também* Relaxantes musculares, agindo centralmente.
  efeitos da etanol no, 703-704
  efeitos da levodopa no, 234-235
  efeitos de β-bloqueadores no, 112
    adversos, 114
  efeitos de agonistas adrenérgicos, 100-101
  efeitos de anestésicos locais no, 250
  efeitos de anticolinesterásicos no, 123, 124q
  efeitos de antidepressivos tricíclicos no, 172
  efeitos de anti-histamínicos H_2 no, 362
    adversos, 364
  efeitos de anti-histamínicos no, 359
  efeitos de barbitúricos no, 196-197
  efeitos de benzodiazepínicos no, 189
  efeitos de catecolaminas endógenas no, 95
  efeitos de fármacos bloqueadores ganglionares, 138
  efeitos de fármacos bloqueadores neuromusculares no, 141-142
  efeitos de fármacos colinérgicos no, 120
  efeitos de glicocorticoides no, 545
  efeitos do abuso de cocaína no, 796
  efeitos do hidrato de cloral no, 198-199
  efeitos dos derivados do ácido propiônico no, 333

estimulação de
agonistas adrenérgicos no, nomes, 103q
por agonistas adrenérgicos, 100-101
por anti-histamínicos H_1, 361
uso de anestésicos locais e, 250
fármacos que agem no, 147-158, 148t
distribuição de fármacos e, 27
efeitos de, término dos, 156-157
em Odontologia, 148t
liberação de neurotransmissor no, 155
organização bioquímica, 153-155
organização sináptica no, 151-153
peptídeos opioides no, 303
regulação do sistema nervoso autônomo pelo, 87
uso de fármacos antimuscarínicos e, 131-132
Sistema nervoso parassimpático, 78-79, 80f, 81t
neurotransmissores do, 80-82
transmissão no, ação de fármacos bloqueadores ganglionares e, 135, 138t
Sistema nervoso periférico
ação de anestésicos locais e, 250
efeitos de fármacos antimuscarínicos no, 130-131
Sistema nervoso simpático, 78, 80f
ação de fármacos de bloqueio ganglionar e, 136f
dor mantida por, tratamento, 381
dor mediada por, critérios diagnósticos para, 380q
função do, 79-80, 81t
neurotransmissão no, 80-82
neurotransmissão no. *Ver também* Neurotransmissão; Neurotransmissor(es).
no controle da pressão sanguínea, 434-435
anti-hipertensivos para, 440-446
fármacos utilizados para, 440-446
transmissão no, ação de fármacos de bloqueio ganglionar e, 137-138
Sistema porta hepático, inativação de fármacos e, 24
Sistema renina-angiotensina
na hipertensão, 437
no controle da pressão sanguínea, 435
Sistema respiratório
como alvo tóxico, 807
depressão do, induzido por morfina, 307
doenças do. *Ver também* Asma; Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC).
leve, fármacos para, 512-513
Odontologia e, 511-512
efeitos da cetamina no, 285
efeitos da morfina no, 288
efeitos da superdosagem de anticolinesterásico no, 123
efeitos de barbitúricos no, 197
efeitos de benzodiazepínicos no, 189
efeitos de fármacos antimuscarínicos no, 130-132
efeitos de fármacos bloqueadores ganglionares, 138
efeitos de óxido nitroso no, 277
efeitos do anestésico inalatório no, 272
efeitos do halotano no, 280
efeitos do isoflurano no, 281
efeitos do propofol no, 284-285
efeitos do tiopental no, 284
fármacos que agem no, 502-515
Sistema terapêutico transdérmico, para absorção percutânea de fármacos, 26
Sistemas de transporte, na eliminação renal de fármacos, 40
Sitagliptina, para diabetes, 554-555
SNAP-25, na estimulação nervosa, 156
SNP (polimorfismo de nucleotídeo único), mapa, 69
Sódio
ação de anestésicos locais e, 245
ação diurética e, 423-424, 425f
Soluções de flúor fosfato acidulado, aplicação profissional, 717-718
Solventes
clorados, efeitos tóxicos, 815
efeitos tóxicos, 815
volátil, abuso, 799
Solventes clorados
efeitos tóxicos, 815
fórmula estrutural, 815f
Solventes orgânicos
efeitos tóxicos dos, 815
fórmula estrutural, 815f
Solventes, abuso, 799
Soma, 150
Somatotrofina, 529-530. *Ver também* Hormônio do crescimento (somatotrofina).
nomes, 537q-538q
Sono, REM
ação de barbitúricos e, 196
ação de benzodiazepínicos e, 194
Sonolência, por benzodiazepínicos, 189, 191
Sorafenibe, para câncer, 697t, 698
Sotalol
ações do, 392t
para arritmias, 397-398
propriedades farmacocinéticas do, 393t
SRS (substancia de reação lenta), 322
Staphylococcus, resistente à meticilina, 578
Streptococcus mutans, cáries e, 724
antígeno gengival contra, 663
enxaguantes bucais imunoterapêuticos contra, 664
vacinas contra, 663
Streptococcus pneumoniae, resistência a antibióticos, 578-579
Streptococcus pyogenes, resistência à eritromicina, 579
Streptococcus sobrinus, caries e, vacinas contra, 663
Sub-regulação (infrarregulação), 13, 14f
Substância cinza periaquedutal, percepção da dor e, 367
Substância gelatinosa, na percepção da dor, 298
Substância negra, parte compacta, no controle neural da doença de Parkinson, 229, 230f
Substância P
na inflamação neurogênica, 297
na terminações aferentes no núcleo caudado, 298
Substância tireoidiana ativa, para hiperlipidemia, 458
Substância(s) química(s), tóxica(s). *Ver também* Efeitos tóxicos; Toxicidade.
absorção epidérmica, 25-26
órgãos-alvo, 806-808
relações entre, 806
Substâncias controladas, 839
classificação, 852-853, 852t
regulamentações governamentais, 839, 852-853
Substâncias gasosas neurotóxicas, histórico, 121
Substâncias químicas tóxicas
absorção epidérmica, 25-26
órgãos-alvo, 806-808
Substantividade, fármacos, na cavidade oral, 725-726
Succímero
fórmula estrutural, 813f
para intoxicação por chumbo, 812
para intoxicação por mercúrio, 813
para intoxicação por metais pesados, 812-813, 813t
Succinato de doxilamina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Succinato de sódio hidrocortisona, para uso em emergências, 833t
Succinilcolina
ação de fármacos bloqueadores neuromusculares com, 143t
ações e fórmula estrutural, 140, 140f
efeitos adversos, 143
fármacos alvos de polimorfismos genéticos e, 73
hipertermia maligna pela, 141, 146
interações da digoxina com, 411
para uso em emergências, 837
propriedades farmacológicas, 141t
Succinimidas, 218-219
mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Sucralfato, para doença da úlcera péptica, 520
Sufentanila
dose, duração e administração, 310t
estrutura e efeitos analgésicos do, 312-313
fórmula estrutural, 313f
para anestesia intravenosa, 288t, 289
Sugammadex, fármacos bloqueadores neuromusculares e, 144
Suicídio, uso de antidepressivo e, 177
Sulbactam, características do, 601
Sulfadiazina, efeitos adversos, 56t
Sulfametoxazol, interação com produtos fitoterápicos, 861t
Sulfanilamida, reações metabólicas de fase II na, 37t
Sulfassalazina
ações imunossupressivas, 668
interações da digoxina com, 411
para artrite reumatoide, 345
Sulfato de magnésio, 15
indicações para, 400t
para arritmias, 399
Sulfato ferroso para, 464
Sulfitos, nas preparações anestésicas locais, reações alérgicas a, 254-255
Sulfonamidas, 623-624
absorção, destino e eliminação, 624
classificação, 624t
contraindicações para, 624
efeitos adversos, 624
espectro antibacteriano, 623
fórmula estrutural, 623f
interações medicamentosas com, 624
mecanismo de ação, 575, 623
nomes, 624t
química, 623
resistência bacteriana a, 624
usos terapêuticos, 624, 624t
Sulfonas, para hanseníase, 627
Sulfonilureias
contraindicações para, 553
efeitos adversos, 553
farmacocinética, 552, 553t
fórmulas estruturais, 552f
interações medicamentosas com, 553, 553q
mecanismo de ação, 552
nomes, 553t
para *diabetes mellitus*, 552-553
usos terapêuticos, 553
Sulfpirazona, para gota, 347
fórmula estrutural, 348f
Sulindac
fórmula estrutural, 335f
para condições inflamatórias, 334
Sulpirida, atividade antipsicótica, 164-165
Sumatriptana
formas de dosagem e $T_{máx}$ do, 373t
para enxaqueca, 373
Sunitinibe, para câncer, 697t, 698
Superinfecção, induzida por antibiótico, 587
Superpressurização, na anestesia, 270
Suplementos alimentares
ação da cumarina-indandiona e, 496q
para inibição plaquetária, 497
regulamentações governamentais, 839-840, 856
Suplementos de zinco, para disfunção gustativa na radioterapia do câncer, 783
Suporte básico de vida, treinamento em, 831-832
Suporte de vida cardíaco avançado (*advanced cardiac life support*, ACLS)
fármacos de emergência para, 834-837, 834t
treinamento em, 831-832
Supressão da tosse
induzida por morfina, 307
medicações antitussígenas para, 512
Supressão suprarrenal, terapia com glicocorticoides e
prática odontológica e, 545-546
procedimentos cirúrgicos e, 546
Supressão, na regulação da resposta imune, 661
Supressores suprarrenais, para câncer, 677t-684t
Surfactantes, como laxantes, 523, 523f
Susbtância de reação lenta (SRS), 322

T

Tabaco. *Ver também* Tabagismo.
cessação do, preparações de nicotina para, 136

Tabagismo
  abuso de cocaína com, 796
  abuso de maconha com, 798-799
  abuso de metanfetamina com, 795
  abuso de PCP com, 798
  cessação do, preparações de nicotina para, 136
  DPOC por, 503
  efeitos da nicotina e, 136
  toxicidade pulmonar do, 807
Tacrina, para doença de Alzheimer, 126
Tacrolimo
  fórmula estrutural, 667f
  na imunoterapia, 668
Tálamo
  ablação cirúrgica ou estimulação do, para doença de Parkinson, 238
  núcleo do, na ação anestésica, 267, 267f
Talassemias, 466-467
Talidomida
  fórmula estrutural, 693f
  na imunoterapia, 668
  para câncer, 677t-684t, 693-694
  teratogenicidade, 59
Tamanho molecular, difusão simples e, 17-18
Tamoxifeno
  como antiestrógeno, 566
  comportamento do, 11
  fórmula estrutural, 567f
  para câncer, 677t-684t, 690
Tanacetum[Feverfew], perfil farmacológico do, 858t-859t
Tansulosina
  ação do, 108
  estrutura química do, 110t
Tapentadol, para dor aguda, 315
Taquicardia sinusal, aparencia eletrocardiográfica, 389-390, 390f
Taquicardia ventricular, aparência eletrocardiográfica, 389-390, 390f
Taquicardia, ação de fármacos antipsicóticos e, 167
Taquifilaxia, 52-53
  ação de fármacos bloqueadores neuromusculares e, 141
  agonistas adrenérgicos de ação indireta e, 98
Tartarato de trimeprazina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Tartrato de fenindamina, fórmula estrutural e posologia, 357t-358t
Taxa normalizada internacional, do tempo de protrombina, 497-498, 498f
Taxoides, para câncer, 692-693
Tazobactam, características do, 601
Tecido cerebral, enxerto, para doença de Parkinson, 238
Tecido fetal, enxerto cerebral cirúrgico, para doença de Parkinson, 233t
Técnica de Jorgensen, para sedação intravenosa, 759
Técnica de Loma Linda, para sedação intravenosa, 759
Tegaserode, para síndrome do intestino irritável, 527
Telangiectasia hemorrágica hereditária, profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos com, 769
Teleangiectasia hemorrágica, hereditária, profilaxia com antibióticos para pacientes odontológicos com, 769
Telenzepina, para doença da úlcera péptica, 520
Telitromicina, 613
Telodendria, 149-150
Temazepam
  absorção, metabolismo e eliminação do, 189, 190t
  fórmula estrutural, 187t
Temozolomida, para câncer, 677t-684t, 685
Temperatura corporal. *Ver também* Hipertermia maligna.
  ação dos fármacos antimuscarínicos na, 131
Temperatura, corporal
  ação de fármacos antimuscarínicos na, 131
  na hipertermia maligna. *Ver* Hipertermia maligna.
Tempo de protrombina, valor de INR do, 497-498, 498f
Tempo de tromboplastina parcial (PTT), no monitoramento da atividade da heparina, 493
Tempo de tromboplastina parcial ativada, 483
  no monitoramento da atividade da heparina, 493
Tendinite, fluoroquinolonas e, 619
Teniposídeo
  fórmula estrutural, 700f
  para câncer, 677t-684t, 692
Teofilina
  efeitos adversos, 56t
  interações medicamentosas com, 508q
  para asma, 507-508
Teoria da divisão do câncer, 536f
Teoria da macrocinética da difusão, 504
Teoria ocupacional
  na relação dose-resposta, 9f
  limitações, 10-11
Teorias neurofisiológicas, da ação anestésica, 266-268, 267f
Terapia antineoplásica-alvo, 696-700, 697t
Terapia eletroconvulsiva, fármacos bloqueadores neuromusculares na, 143
Terapia gênica, para hemofilia, 489
Teratologia, antibiótica, 586
Terazosina
  absorção, destino e eliminação, 442
  fórmula estrutural, 441f
  metabolismo, 107
  para hipertensão, 441-442
  usos terapêuticos, 107
Terbinafina
  mecanismo de ação e usos clínicos, 632t
  para infecções fúngicas, 637
Terbutalina
  efeitos farmacológicos, 97
  para asma, 506
  para uso em emergências, 833
  relação estrutura-atividade, 93t
Terconazol, para infecções fúngicas, 635
Terfenadina
  cardiotoxicidade, 806
  efeitos adversos, 361
Terminal nervoso, liberação de neurotransmissor no, 155
Teste de cultura e sensibilidade, para infecções orofaciais, 581
Testes de triagem, para fontes de novos fármacos, 61
Testolactona, para câncer, 677t-684t
Testosterona
  efeitos adversos, 56t
  estrutura, 558
  fórmula estrutural, 559f
Tétano, fármacos bloqueadores neuromusculares no, 143
Tetrabenazina, para doença de Huntington, 238
Tetracaína
  atividade, correlatos físico-químicos, 244t
  fórmula estrutural, 244f
Tetraciclina(s), 615-618
  absorção, destino e eliminação, 616
  bombas de efluxo de multidrogas e antibióticos na, 576-577
  contraindicações para, 594
  efeitos adversos, 56t
  efeitos adversos, 616-618
  espectro antibacteriano, 615, 616q
  fórmula estrutural, 616f
  interação com produtos fitoterápicos, 861t
  interações da digoxina com, 411-412
  interações medicamentosas com, 617
  mecanismo de ação, 573-575, 615
  na insuficiência renal, ajuste de dosagem necessária para, 51t
  preparações comercialmente disponíveis, 617q
  química, 615
  resistência microbiana à, 580, 615-616
  usos terapêuticos, 616
    na Odontologia, 616
  volume de distribuição, 28t
Tetracloreto de carbono
  efeitos tóxicos, 815
  fórmula estrutural, 815f
Tetraclorodibenzo-*p*-dioxina 2,3,7,8-, toxicidade, 806
Tetracloroetileno, toxicidade, 815
Tetraetilamônio, ação bloqueadora ganglionar do, 137
Tetra-hidrocanabinol Δ-9- (THC)
  abuso, 798-799
  fórmula estrutural, 798f
Tetrâmeros humanos recombinantes de hemoglobina, 475
Tetrodotoxina, transmissão neuromuscular e, 145
THC (Δ-9-tetra-hidrocanibinol)
  abuso, 798-799
  fórmula estrutural, 798f
Tiagabina
  fórmula estrutural, 220f
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
  para convulsões, 221
  para nevralgia do trigêmeo, 380
  reações adversas à, 216t
Tiazolidinedionas
  efeitos adversos, 554
  farmacocinética, 554
  interações medicamentosas com, 554
  para diabetes, 554
    mecanismo de ação, 554
Tic douloureux, 379
Ticarcilina, 598t-599t, 60 7
  com clavulanato, 598t-599t
  reações adversas à, 605
Ticlopidina
  para inibição plaquetária, 497
  para prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
Tienobenzodiazepínicos
  efeitos adversos, 168t
  relações estrutura-atividade dos, 164
Tifluridina, para infecções virais, 639t
Tigiciclina†, 617
Tiludronato, 535. *Ver também* Bisfosfonatos.
Timectomia, para miastenia grave, 125
Timidina, fórmula estrutural, 641f
Timol, no controle/prevenção da placa, 729, 731t
Timolol. *Ver também* Antagonistas do receptor adrenérgico, β.
  efeitos farmacológicos do, 110t
  fórmula estrutural, 111f, 441f
Tioamidas, para hipertireoidismo, 533
Tiobarbitúricos, 196, 196t
Tiocianato, para hipertireoidismo, 533
Tioguanina, para câncer, 677t-684t, 687
Tiopental
  álcool com, 197-198
  duração da ação do, 197t
  fórmula estrutural, 196t, 277f
  para anestesia intravenosa, 283-284
  redistribuição do, 30, 30f
Tiopurina-S-metiltransferase, polimorfismos genéticos na, 73
Tioridazina
  efeitos adversos, 56t, 168t
  metabolismo, 169t
  relação estrutura-atividade, 163
Tiotepa, para câncer, 677t-684t, 685
Tiotixeno, efeitos adversos, 168t
Tiotrópio, para asma, 508
Tioxantenos
  efeitos adversos, 168t
  efeitos farmacológicos, 165
  fórmula estrutural, 162f
  relações estrutura-atividade do, 163
Tipranavir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Tiramina
  inibidores da Modafinil e, 114, 173
  relações estrutura-atividade do, 93t
  taquifilaxia e, 52-53
Tireoidite de Hashimoto, 532
Tireotoxicose, 532
  complicações orais, 534
  na Odontologia, 534
Tireotrofina, 530-531
Tireoxina
  como antidepressivo, 178
  fórmula estrutural, 531f

Tirofibana
  para inibição plaquetária, 497
  para prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
Tirosina
  ação do receptor ligado à enzima e, 4
  biossíntese, 85f
Tirosina hidroxilase, na síntese de catecolamina, 82
Titulação, da administração intravenosa, 24
Tizanidina
  para dor musculoesquelética, 378
  para relaxamento muscular, 203
  transmissão neuromuscular e, 144
Tizantina, para síndromes de dor orofacial, 381
Tobramicina. *Ver também* Aminoglicosídeos.
  desenvolvimento, 619
Tocainida
  ações, 392t
  fórmula estrutural, 403f
  para arritmias, 395-396
  propriedades farmacocinéticas, 393t
Tocoferol, para doença de Parkinson, 238
Tolazamida, farmacocinética, 553t
Tolazolina, 442
Tolbutamida, farmacocinética, 553t
Tolcapona
  fórmula estrutural, 236f
  para doença de Parkinson, 233t, 235-236
Tolerância
  a ações broncodilatadoras, de agonistas β 2, 505
  a agonistas adrenérgicos de ação indireta, 98
  a agonistas-antagonistas opioides mistos, 313-314
  a anfetaminas, 795
  a anticonvulsivantes, 223
  a benzodiazepínicos, 191
  à cocaína, 796
  a fármacos no SNC, 157
  à maconha, 799
  à morfina, 308
  a nitrovasodilatadores de ação longa, 416
  a relaxantes musculares, 202-203
  aos agonistas de opioides, 791
  aos analgésicos opioides, 748
  aos sedativos hipnóticos, 794
  celular, efeitos dos fármacos e, 52
  definição, 790
  farmacocinética, 38-39
  farmacodinâmica, 13
  fármacos, 52-53
Tolerância cruzada, definição, 790
Tolerância farmacocinética, 38-39
Tolerância farmacodinâmica, 13
Tolerância imunológica, para anticorpos inibidores em hemofílicos, 489
Tolmetina
  fórmula estrutural, 335f
  para condições inflamatórias, 334
Tolnaftato, para infecções fúngicas, 637
Tontura, anti-histamínicos H1 para, 360-361
Topiramato
  fórmula estrutural, 220f
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
  para convulsões, 221-222
  para mania, 182
  para nevralgia do trigêmeo, 380
  reações adversas ao, 216t
Topotecana, para câncer, 677t-684t, 692
Torcicolo espasmódico, manejo do, 239
Toremifeno
  como antiestrógeno, 566
  para câncer, 677t-684t, 690
Torsades de pointes, 389
  ação de fármacos antipsicóticos e, 167
  padrão eletrocardiográfico, 390, 390f
  uso de antidepressivo e, 179
Torsemida, absorção, destino e eliminação, 429
Tositumomabe
  nomes comerciais e indicações para, 665t
  para câncer, 697t, 699
Tositumomabe marcado com iodo 131, nomes comerciais e indicações para, 665t
Toxicidade da dioxina†, 806
Toxicidade da metemoglobina, 807
Toxicidade do dinitrocresol†, 818
Toxicidade do dinitrofenol†, 16, 818
Toxicidade do herbicida dinitroaminobenzeno, 818
Toxicidade pulmonar, 807
Toxicidade. *Ver também entradas com agentes/fármacos específicos.*
  aguda *vs.* crônica, 805-806
  definição, 804q
  do álcool isopropílico, 710
  do etanol, 707-709
  do etilenoglicol, 710
  fluoreto, 720-721
    aguda, 720-721
    crônica, 721
  local *vs.* sistêmico, 806
  metabolismo dos fármacos e, 806
  perigo *vs.*, 803
Toxicologia, 803-821
  princípios gerais, 803-808, 804q
  relação dose-resposta na, 803-805, 805f
    fatores que alteram a, 805
  relações causais na, 804q
  risco na, avaliação do, 803
Toxina botulínica, 133
  tipo A e B, 383
  tipo A, para síndromes distônicas, 239
  transmissão neuromuscular e, 145
Trabalho de parto, meperidina para, 311
Traços genéticos, relações dose tóxica-resposta e, 805
Tradução de sinal
  ligação do receptor e, 156
  no sistema nervoso autônomo, 86-87
  segundos mensageiros e, 86-87
Tramadol
  dose, duração e administração, 310t
  efeitos farmacológicos, 315
  interação com produtos fitoterápicos, 861t
Tranilcipromina, efeitos adversos, 174t
Transativação, em efeitos esteroides específicos na inflamação, 503
Transcitose, 20-21
Transcobalamina II, no transporte da cobalamina, 468-469
Transcortina, 542
Transdução, na resistência a antibióticos, 577
Transferência horizontal de gene, na resistência a antibióticos, 577-578
Transferência placentária, de fármacos, 27-28
Transferrina
  na absorção de ferro, 462
  testes para, 462
Transmissão dopaminérgica, 87
Transmissão ganglionar, 135, 136f
  fármacos estimuladores, 135-137
  fármacos que afetam, 135-139
Transmissão neuromuscular
  eventos fisiológicos na, 139
  fármacos que afetam, 139-146
  outros agentes que afetam, 145
Transmissão purinérgica, 87, 88f
Transmissão sináptica, na ação anestésica, 266
Transplante de células hematopoiéticas, para câncer, infecções orais e, 780, 781t
Transplante, medula óssea, para anemia falciforme, 467
Transplantes de órgãos, profilaxia antibiótica para pacientes odontológicos com, 769
Transportador de glicose 4, 550f
Transportadores ABC. *Ver* Transportadores cassete de ligação do ATP (ABC).
Transportadores basolaterais, na eliminação renal de fármacos, 40
Transportadores cassete de ligação do ATP (ABC), 19-20
  na eliminação renal de fármacos, 40
Transportadores de carreadores de sódio (SLC), na excreção renal de fármacos, 40
Transportadores de carreadores de soluto (SLC), 19-20
  inibição, 39
  na eliminação renal de fármacos, 40
Transportadores de proteínas associadas à resistência a multidrogas (MRP), 19
Transportadores SLC. *Ver* Transportadores de carreador de soluto (SLC).
Transportadores, na inibição e indução do metabolismo de fármacos, 39
Transporte ativo
  através de membranas, 19-20
  na eliminação renal de fármacos, 40
  absorção de fármacos por, 23, 23f
Transporte de membrana
  mediado por transportador, 19
  por difusão passiva, 17-19
  por endocitose e exocitose, 20-21
Transporte mediado por carreador, através das membranas, 19-20
Transporte paracelular, transporte de fármacos por, 19
Transporte reverso de colesterol, 452
Transposons, na resistência a antibióticos, 577
Trastuzumab
  nomes comerciais e indicações para, 665t
  para câncer, 697t, 698-699
Trato espinotalâmico, na percepção da dor, 295f, 296
Trato gastrointestinal
  absorção de ferro no, 462
  efeitos da levodopa no, 235
  efeitos da morfina no, 307
  efeitos da quimioterapia do câncer no, 779-780
  efeitos das catecolaminas endógenas no, 94-95
  efeitos de fármacos antimuscarínicos no, 130, 132
  efeitos de fármacos bloqueadores ganglionares, 138
  efeitos de fluoroquinolônicos no, 619
  efeitos de ²-bloqueadores no, 111
  efeitos do alcoolismo no, 707-708, 708t
  efeitos dos inibidores seletivos da COX-2 no, 337
  efeitos dos salicilatos no, 329
  estimulantes do, 525
    nomes, 526q
  fármacos que agem no, 516-527
    adsorventes como, 521
    agentes antidiarreicos como, 524-525
    antieméticos como, 521-522
    antisialagogos como, 521
    eméticos como, 521
    estimulantes gastrointestinais como, 525
    laxantes como, 522-524
    nomes, 526q
    para redução do ácido gástrico, 516-521
    para síndrome do intestino irritável, 527
  ligação de fármacos no, 29-30
  musculatura lisa do, efeitos de fármacos colinérgicos no, 120
  reações adversas, a fármacos, 527
Trato genitourinário, uso de fármacos antimuscarínicos para, 132
Trato trigeminotalâmico, na percepção da dor, 295f, 296, 298
Trato urinário
  efeitos de fármacos antimuscarínicos no, 131-132
  efeitos de fármacos bloqueadores ganglionares, 138
  efeitos de fármacos colinérgicos no, 120
Trazodona, 175
  efeitos adversos, 174t
  fórmula estrutural, 175f
  para síndromes de dor crônica, 376
Tremor(es)
  ação de fármacos antimuscarínicos em, 131
  na doença de Parkinson, 229
    estimulação cerebral cirúrgica para, 238
Tretinoína, para câncer, 677t-684t, 694
Triamcinolona
  fórmula estrutural, 547t
  intranasal, para rinite, 513
  para inflamação na ATM, 378
  potência, 541t
Triantereno
  efeitos urinários e mecanismos de ação do, 424t
  fórmula estrutural, 425f

Triazolam
  absorção, metabolismo e eliminação do, 189-191, 190t
  efeitos adversos, 191
  fórmula estrutural, 186f
  metabolismo, 190f, 192
  na Odontologia, 205
  para anestesia intravenosa, 287
  para ansiedade, dose e administração do, 194t
  para pré-medicação em anestesia, 290t
  para sedação oral, 757
Triclormetiazida, dados farmacocinéticos, 426t
Tricloroetanol
  fórmula estrutural, 201f
  reações de fase I no, 35t-36t
Tricloroetileno, propriedade químicas do, 272
Triclorofluorometano, abuso, 799
Triclosana
  como antisséptico, 739
  fórmula estrutural, 728f, 731t
  para prevenção/controle da placa, 728-729
Triexifenidil, para doença de Parkinson, 233t, 237
Trifluoperazina, efeitos adversos, 168t
Triflupromazina, efeitos adversos, 168t
Trifluridina, para infecções pelo vírus herpes, 642
Triglicerídeos, no metabolismo das lipoproteínas, 451-452
Triiodotironina, fórmula estrutural, 531f
Trimetadiona
  como anticonvulsivante, 218
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
Trimetafano
  fórmula estrutural, 137f
  usos do, 138-139
Trimetazidina, para angina, mecanismo de ação, 415-416
Trimetobenzamida
  como antiemético, 522
  para enxaqueca, 374-375
Trimetoprima. *Ver também* Sulfonamidas.
  interações de produtos fitoterápicos com, 861t
  mecanismo de ação do, 575
  sinergismo do, com sulfonamidas, 622
  usos terapêuticos, 624, 624t
Trimetoprima-sulfametoxazol, para prevenção da diarreia do viajante, 525
Trimipramina, efeitos adversos, 174t
Trióxido arsênico, para câncer, 677t-684t, 694
Triptanas
  contraindicações para, 374, 374q
  nomes, 383q-384q
  para enxaqueca, 373-374, 373t
  reações adversas aos, 374q
Triptofano hidroxilase, na síntese da serotonina, 367f, 368
Triptofano, ação do antidepressivo e, 170
Trizivir, para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Troca de sódio e cálcio, na contratilidade cardíaca, 402, 406, 407f
Troca de sódio e potássio, 427
Trofoblastos, transferência placentária de fármacos e, 27-28
Troleandomicina, 609. *Ver também* Antibióticos macrolídeos.
Trombina
  geração, auxiliada por plaquetas, 480-481
  inativação, pela heparina, 492
  inibidores diretos, 493
  mecanismos antitrombóticos, 483
  na coagulação sanguínea, 481
  na fibrinólise, 490, 491f
  tópica, 485
Trombocitopenia, induzida por heparina, 492
Tromboietina (TPO), na hematopoiese, 473
Trombomodulina, na coagulação sanguínea, 483
Trombospondina, na adesão plaquetária, 478
Tromboxano A 2
  efeitos fisiológicos do, 321
  geração, na agregação plaquetária, 480-481
  inibição do ácido acetilsalicílico, na profilaxia da agregação plaquetária, 327
Tronco cerebral, 149
  anatomia do, 149
  farmacologia, 149
  modulação da dor no, 295-296, 295f
Tropicamida, para midríase e cicloplegia, 131
Tropomiosina, na contração do músculo cardíaco, 402
Troponina, na contração do músculo cardíaco, 402
Tuberculose, fármacos utilizados para, 606
  nomes, 627q
Tubocurarina, 135
  ação e fórmula estrutural, 139, 140f
  história de uso, 140
  propriedades farmacológicas, 141t

U

Ubiquitina, no processamento do antígeno, 656
Úlcera gástrica, terapia com glicocorticoides e, 545
Úlcera(s)
  oral, glicocorticoides para, 544
  péptica. *Ver também* Doença da úlcera péptica (PUD).
    tratamento, 516-521
Úlcera(s) péptica(s)
  anti-histamínicos H2 para, 362-364
  terapia com salicilato e, 329
Ulcerações orais, glicocorticoides para, 544
United States Pharmacopeia (USP), 65-66, 850
Uracila, fórmula estrutural, 686f
Ureia, volume de distribuição, 28t
Ureidopenicilinas, 598t-599t
Uridina difosfato glucuronosiltransferase
  polimorfismo, 73
Urina
  alcalinização, para tratamento da toxicidade, 40
  concentrações de mercúrio na, 810, 810f
  pH, na excreção renal, 40
Urofolitropina, 566
Uroquinase plasminogênio ativador, na fibrinólise, 489-490, 491f
Uroquinase, para uso em emergências, 837
Urticária, anti-histamínicos H1 para, 360
USP Dispensing Information, informação sobre fármacos na, 66
Útero
  efeitos de catecolaminas endógenas no, 94-95
  relaxamento do, agonistas adrenérgicos para, 100

V

Vacina para papilomavírus humano, 639t
Vacina(s)
  cáries, 663
  herpes zoster, 643-644
  influenza, 639t, 640
  papilomavírus humano, 639t
  subunidade, 654
  vírus da imunodeficiência humana, 647
Vacinação, 662
Valaciclovir
  para HSV oral, 777
  para infecções pelo vírus herpes, 639t, 642-643
Valdecoxibe
  atividade inibidora da COX, 325f
  fórmula estrutural, 338f
  para condições inflamatórias, 339
Valeriana, perfil farmacológico, 858t-859t
Valganciclovir, para infecção pelo CMV, 643
Valsartana, para insuficiência cardíaca crônica, 405
Valvas cardíacas
  defeitos nas, risco de endocardite infecciosa e, 767
  em pacientes que abusam de fármacos/drogas, 801
Vancomicina, 621
  efeitos adversos, 621
  espectro antibacteriano, 621
  interações medicamentosas com, 621
  mecanismo de ação, 621
  para diarreia por C. *difficile*, 588
  resistência microbiana à, 578-579, 621
  usos terapêuticos, 621
Vapor, mercúrio e, 810
Vaporizador, compensado pela temperatura, derivação (*bypass*) variável, para anestésicos inalatórios, 273, 274f
Varfarina
  fórmula estrutural, 494f, 820f
  hidrato de cloral com, 199
  interações de
    com barbitúricos, 187t
    com hidrato de cloral, 187t
  interações medicamentosas com, 495
  para prevenção do infarto do miocárdio, 420-421
  toxicidade, 819
Vasculatura
  periférica, ação de anestésicos locais e, 250-252
  sistêmica, administração de digoxina e, 408
Vasoconstrição
  efeitos da histamina na, 355
  induzida por catecolamina endógena, 92-94
  na hemostasia, 478
Vasoconstritor(es)
  adrenérgico, 99
    na Odontologia, 101-102, 101t
    nomes, 103q
    para controle do sangramento, 486
  em anestésicos locais
    efeitos do, 252
    interações medicamentosas com, 255, 447-448
    resposta tecidual local para, 254
  ergotamina como, 371
  nomes, 103q, 509t
  para uso em emergências, 837
Vasodilatação
  bloqueadores do canal de cálcio e, 419
  cerebral, administração da morfina e, 308
  efeitos da histamina na, 355-356
  estimulação do receptor muscarínico e, 118, 119f
  nitritos/nitratos na, 416
Vasodilatador(es)
  de ação direta, para insuficiência cardíaca congestiva, 412
  direto
    nomes, 448q-449q
    para hipertensão, 444-446
  para uso em emergências, 834t, 837
Vasopressina, 423, 529. *Ver também* Hormônio antidiurético (ADH).
  para uso em emergências, 834t-836t, 836-837
Vasopressores, para uso em emergências, 837
Vecurônio
  extensão tóxica do efeito terapêutico do, 55t
  propriedades farmacológicas do, 141t
Velocidade de condução, miocárdica, 386, 387f
Venable, James, 262
Venenos (agentes tóxicos)
  chumbo como, 811-812
  dióxido de enxofre como, 814
  específicos, 809-819
  fumigantes como, 818
  gases como, 813-815
  herbicidas como, 818-819
  líquido, 815-816
  mercúrio como, 809-810
  metais como, 809-813
  monóxido de carbono como, 813-814
  óxidos de nitrogênio como, 814-815
  ozônio como, 814
  pesticidas como, 816-819
  predicidas como, 819
  rodenticidas como, 819
  solventes como, 815
  vapores como, 815-816
Venlafaxina, 177
  efeitos adversos, 174t
  fórmula estrutural, 175f
  para síndromes de dor crônica, 376
Ventilação
  mecânica, fármacos bloqueadores neuromusculares na, 143
  pulmonar, para intoxicação aguda por opioide, 308

Ventilação mecânica, fármacos bloqueadores neuromusculares na, 143
Verapamil
  ações do, 392t
  digoxina e, 411
  efeitos cardiovasculares do, 419, 420t
  fórmula estrutural, 419f
  indicações para, 400t
  interações com benzodiazepínicos com, 192
  para cefaleia em salvas, 377
  para hipertensão, 439-440
  para uso em emergências, 834t-836t, 836
  propriedades farmacocinéticas do, 393t
Verniz Duraphat®, para aplicação de fluoreto tópico, 718
Verniz, fluoreto, 718
Vesícula sinápticas, 147
Vesículas, sinápticas, na estimulação nervosa, 147
Vetores; e rupturas na barreira hematoencefálica, 27
Vias aéreas, hiper-responsividade, na asma, 502
Vias de condução do sinal, ligada a receptor 5-HT, 371
Vidarabina
  fórmula estrutural, 641f
  mecanismo de ação, 641f
  para infecções pelo vírus herpes, 639t, 641-642
Vigabatrina
  fórmula estrutural, 220f
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
  para convulsões, 220-221
  reações adversas à, 216t
  toxicologia clínica, 212
Vildagliptina, para diabetes, 554-555
Vimblastina
  fórmula estrutural, 690f
  para câncer, 677t-684t, 690
Vincristina
  fórmula estrutural, 690f
  para câncer, 677t-684t, 690
Vinorelbina, para câncer, 677t-684t, 690
Virulência, microbiana, fatores que afetam, 586
Vírus
  inativação, em produtos terapêuticos sanguíneos, 488
  infecções por
    agentes antivirais para, 638-647, 639t
    antibióticos para, 602t-603t
    nomes, 647q-648q
    oral, em pacientes imunodeprimidos, 777-778
    transmissão, em hemofílicos, 499
Vírus da imunodeficiência humana (HIV). *Ver também* Síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA).
  fármacos ativos contra, 639t, 645-647
    inibidor de fusão como, 647
    inibidores da transcrição reversa como, 645-647. *Ver também* Inibidores da transcrição reversa, para infecções pelo HIV.
    inibidores de protease como, 646-647. *Ver também* Inibidores de protease, para infecções pelo HIV.
  lesões virais orais com, 647-648
  resistência aos antibióticos no, 579
  vacina para, 647
Vírus herpes simples
  fármacos ativos contra, 639t, 640-643
    aciclovir como, 642-643
    docosanol como, 643
    foscarnet como, 643
    idoxuridina como, 640-641
    penciclovir como, 643
    trifluridina como, 642
    valaciclovir como, 642-643
    vidarabina como, 641-642
  lesões orais por, 647
Vírus sincicial respiratório, fármacos ativos contra, 644
Vírus varicela-zóster, fármacos ativos contra, 643-644
  fanciclovir como, 643
  vacina para herpes zoster como, 643-644
Vitamina B 12, 468-470
  características fisiológicas, 468-469
  deficiência de
    anemia megaloblástica por, 467-468
    características fisiopatológicas, 469-470
  fontes alimentares, 468
  preparações, nomes, 485t
  vias metabólicas, 472f
Vitamina D, 534-535
  efeitos, 535t
    no osso, trato gastrointestinal, e rim, 535t
  fórmula estrutural, 535f
  preparações, nomes, 537q-538q
Vitamina K
  ação cumarina-indandiona e, 493, 495
  deficiência, hemorragia e, 494
Vitamina K epóxido-redutase, inibição, por cumarina-indandionas, 493, 494f
Volume corpuscular médio (VCM), 461
Volume de distribuição
  de fármacos, 28, 28f, 28t
  de vários agentes, 28t
  na eliminação renal de fármacos, 40
Volume de fluidos
  diuréticos de alça e, 429
  diuréticos tiazídicos e, 427
Volume do fluido extracelular, ação do diurético tiazida e, 427
Vômito. *Ver também* Antieméticos.
  administração de digoxina e, 409
  anti-histamínicos para, 360-361
  doença de von Willebrand, 487-488
  fator de von Willebrand, na adesão plaquetária, 478, 479f
  induzido pela quimioterapia do câncer, 522, 779-780
  induzido por morfina, 307
  tratamento do, 488-489
Voriconazol
  fórmula estrutural, 634f
  introdução do, 588
  para infecções fúngicas, 635
Vorinostate, para câncer, 697t

W

Warren, John C., 263
Waxman-Hatch Act, 851
Wells, Horace, 262

X

Xantinas, para asma, nomes, 513q-514q
Xerostomia
  agonistas adrenérgicos e, 115
  cáries e, 784
  causas e características, 125
  em idosos, 825
  em pacientes que abusam de fármacos, 801
  fármacos antimuscarínicos e, 133-134
  na doença de Parkinson, 239
  Odontologia e, 170
  pela radioterapia do câncer, 783
    medidas paliativas para, 784
  uso de antidepressivo e, 180
  uso de anti-hipertensivo e, 448
Xilitol, para estimulação da glândula salivar, 783

Z

Zafirlucaste, para asma, 508
Zalcitabina
  fórmula estrutural, 641f
  para infecção pelo vírus da imunodeficiência humana, 647
Zaleplona, 195
  para sedação oral, 757
Zanamivir, para influenza, 638-640, 639t
Zidovudina
  efeitos adversos, 56t
  fórmula estrutural, 641f
  para HIV e SIDA, 645
Zileutona, para asma, 508-509
Ziprasidona
  atividade antipsicótica, 164
  efeitos adversos, 168t
  metabolismo, 169t
  potência relativa da afinidade do antagonista do receptor na, 163t
Zolmitriptana
  formas de dosagem e $T_{máx}$ do, 373t
  para enxaqueca, 374
Zolpidem, 195, 195f
  extensão tóxica do efeito terapêutico do, 55t
  na Odontologia, 204
  para sedação oral, 757
Zona de gatilho quimiorreceptora (*chemoreceptor trigger zone*, CTZ), no vômito, 522
Zona fasciculada, hormônios produzidos pela, 540, 541f
Zona glomerulosa, hormônios produzidos pela, 540, 541f
Zona reticular, hormônios produzidos pela, 540, 541f
Zonisamida
  fórmula estrutural, 220f
  mecanismos de ação e usos terapêuticos, 213t
  para convulsões, 222
  reações adversas à, 216t
Zopiclona, 195